

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**La unidad de investigación traslacional en oncología médica y su aplicación al
servicio de oncología médica del Hospital Clínico San Carlos**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR**

Bárbara Sanchiz Flores

Director

Eduardo Díaz-Rubio

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN
ONCOLOGÍA MÉDICA Y SU APLICACIÓN AL SERVICIO DE
ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS**

TESIS DOCTORAL

Bárbara Sanchíz Flores

Director: Eduardo Díaz-Rubio

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN
ONCOLOGÍA MÉDICA Y SU APLICACIÓN AL SERVICIO DE
ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS**

Trabajo de Investigación presentado por la Licenciada en Documentación Bárbara Sanchíz Flores para la obtención del Título de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid bajo la dirección del Profesor Doctor Eduardo Díaz-Rubio García.

A mis padres, a mi hermana

Prof. **Eduardo Díaz-Rubio García**, Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, Catedrático del Departamento de Medicina y Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Clínico San Carlos.

CERTIFICA

Que la tesis titulada **La Unidad de Investigación Traslacional en Oncología Médica y su aplicación al Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos**, de la que es autora Bárbara Sanchíz Flores, licenciada en Documentación por la Universidad Complutense de Madrid, ha sido realizada bajo mi dirección y cumple con las condiciones exigidas para ser presentada a efectos de ser juzgada.

Madrid, 16 de julio de 2014



Fdo.: Prof. Eduardo Díaz-Rubio

Agradecimientos

Al Profesor Eduardo Díaz-Rubio, por creer en el proyecto, por apostar por mí y por todo lo que me enseña diariamente. Este trabajo de investigación no hubiera sido posible sin su paciencia, esfuerzo, saber, comprensión y empeño en que siguiera adelante. Gracias, profe.

A los adjuntos del Servicio de Oncología Médica, por la confianza y la ayuda que siempre me han dado, así como el afecto que he recibido.

A Yolanda, por su ayuda, por su cariño, por su apoyo y por su humor.

A Javi, por los consejos, las ideas, las correcciones, los planes malignos y por las postales (¡por fin!).

A Enrique Grande, por su tiempo y sus explicaciones.

A Concha, por las conversaciones, por el helado, por el arte y por su capacidad de organización.

A Julia, por su apoyo, sus consejos y sus ideas. A Paqui, por aguantarme todo este tiempo.

A la Unidad de Ensayos (Chari, Pilar, Sandra, Chus, Dani, Sonia... y tantos otros), por la ayuda, el material y la paciencia pero, sobre todo por las risas y esas mañanas locas de trabajo.

A Julio, por comprenderme, apoyarme, animarme... Porque sabemos que da igual como estén las cosas, seguiremos aportando nuestra sonrisa y nuestro trabajo.

Al Laboratorio de Genómica y Reproducción Asistida (Marisa, Marta, Sara, Silvia, Bea, Virginia), por la ayuda, las explicaciones y las risas.

Al Grupo Español de Tratamientos de Tumores Digestivos (TTD): Inma, Susana y Mercedes, gracias por el cariño y la paciencia, por la asistencia y la colaboración. Parte de este trabajo no hubiera sido posible sin vuestra ayuda y sin vuestra dedicación.

A Alberto, por las buenas ideas y, sobre todo, por la ayuda y el esfuerzo. Compartes parte de la autoría de este trabajo.

A Mónica, por todo, porque no es posible agradecerte por tantos años de amistad y apoyo incondicional.

A Honta, porque ahora, te toca a ti; porque aunque no son archivos, sigue siendo un trabajo de dos. Porque a Nela, le falta Pimpi.

A Arantxa, por dejarme ser epigrafista colaboradora, por los dulces y la música. Por estar siempre ahí, en los buenos momentos y en los malos (sobre todo en éstos).

Al grupo El Rostro de Boe por aportar la banda sonora y el entretenimiento a este trabajo.

A Laura, por enseñarme otros lugares y experiencias (sigue sin gustarme el campo) y aguantar con paciencia y risas todo el proceso.

A Maca, porque siempre sabe cómo animarme, por sus ideas y por su ironía.

A mis tíos, por todo el ánimo y apoyo recibido.

A Celia, por aguantar todo lo que has aguantado con una sonrisa: el consentimiento informado, las estadísticas, la música...

A Ángeles, por el apoyo continuo e incondicional, por sacarme del estupor cuando era necesario y no frenarme cuando me emocionaba.

A León.

Índice General

SUMMARY	p. 1
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	p. 7
I.1. La Investigación Traslacional	p. 9
I.1.1. Características, Objetivos y Metodología	p. 9
I.1.2. Biomarcadores: una nueva herramienta	p. 23
I.1.3. El ensayo clínico: un nuevo planteamiento	p. 35
I.1.4. Las redes de investigación y los grupos cooperativos: nuevos agentes	p. 49
I.2. El Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Clínico San Carlos	p. 64
I.2.1. Breve Historia y Funciones del Servicio de Oncología Médica	p. 64
I.2.2. Unidades funcionales derivadas de las actividades desarrolladas en el Servicio de Oncología Médica	p. 69
I.2.3. Futuras perspectivas del Servicio de Oncología Médica	p. 80
CAPÍTULO II METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	p. 85
II.1. Hipótesis y Objetivos	p. 87
II.2. Material y Métodos	p. 88
CAPÍTULO III RESULTADOS	p. 105
III.1. Indicadores Científicos del Servicio de Oncología Médica del HCSC	p. 107
A Ensayos Clínicos	p. 107
B Estudios No Intervencionistas	p. 113
C Publicaciones Científicas	p. 115
D Patentes	p. 119
III.2. La Unidad de Gestión de Investigación Traslacional	p. 122
A Actividades	p. 122
B Análisis DAFO	p. 128
C Estudio de Benchmarking	p. 130
D Ingeniería de Procesos	p. 132
CAPÍTULO IV DISCUSIÓN	p. 135
CAPÍTULO V CONCLUSIONES	p. 163
CAPÍTULO VI BIBLIOGRAFÍA	p. 167

Índice de Figuras, Tablas y Gráficos

FIGURAS

Figura 1:	La Investigación Traslacional y sus componentes (Chabner).	p. 10
Figura 2:	Elementos que componen las áreas donde aplicar la Investigación Traslacional (Elaboración propia a partir de Saijo).	p. 12
Figura 3:	El ciclo de la Investigación Traslacional (Hait).	p. 13
Figura 4:	Interrelación de elementos y factores para la implantación de la Investigación traslacional (Elaboración propia).	p. 22
Figura 5:	Algoritmo del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (Elaboración propia a partir de Díaz-Rubio).	p. 27
Figura 6:	Curvas de supervivencia global en cáncer de mama, de próstata y colorrectal. (Miller).	p. 28
Figura 7:	Gráfico de la tendencia de la inclusión de biomarcadores en estudios clínicos fase I para el periodo 1991-2002 (Goulart).	p. 31
Figura 8:	Comparación de los esquemas de los componentes de los ensayos clínicos clásicos y traslacionales (Díaz-Rubio).	p. 36
Figura 9:	Esquema de estudios clínicos y de su distribución ponderada (Verweij).	p. 39
Figura 10:	Los ensayos fase 0 como nexo de unión entre los estudios preclínicos y los ensayos tradicionales (Murgo).	p. 49
Figura 11:	Distribución de pacientes incluidos en ensayos clínicos por Grupos Cooperativos (SEOM).	p. 55
Figura 12:	Distribución de tipos de ensayos clínicos promovidos por los Grupos Cooperativos (SEOM).	p. 55
Figura 13:	Diagrama de los procedimientos de la atención integral al enfermo oncológico (González Larriba).	p. 70
Figura 14:	Estructura de la faceta asistencial del Servicio de Oncología Médica del HUCSC (Elaboración propia).	p. 71
Figura 15:	Estructura de la faceta docente del Servicio de Oncología Médica del HUCSC (Elaboración Propia).	p. 75
Figura 16:	Estructura de la faceta de investigación del Servicio de Oncología Médica del HUCSC (Elaboración Propia).	p. 79
Figura 17:	Estructura del Instituto de Oncología del HCSC (Díaz-Rubio).	p. 80
Figura 18:	Estructura de la Unidad de Patología Mamaria (Elaboración Propia).	p. 82
Figura 19:	Plantilla de la base de datos para la sistematización de la información aportada por el CEIC con tres ejemplos aleatorios (Elaboración Propia).	p. 91
Figura 20:	Plantilla de la base de datos para la sistematización de la información de los artículos obtenidos con cinco ejemplos aleatorios (Elaboración Propia).	p. 95
Figura 21:	Base de datos para la clasificación de procesos de la patente P201230250, con una selección de los procesos asignados a cada servicio y los ítems a ponderar (Elaboración Propia).	p. 98

Figura 22	Hoja de Registro y Control, versión de 2010, donde se registran las tareas asignadas, con dos ejemplos seleccionados de las facetas de Docencia e Investigación (Elaboración Propia).	p. 100
Figura 23:	Hoja de Recogida de Datos para el análisis comparativo de Benchmarking (Elaboración Propia).	p. 103
Figura 24:	Reacciones ante la saturación de publicaciones (Price).	p. 144

TABLAS

Tabla 1:	Fases, Puntos Estratégicos y Profesionales en el ciclo de la Investigación Traslacional (Elaboración propia a partir de Hait).	p. 14
Tabla 2:	Áreas de la Investigación Traslacional y los profesionales vinculados a ellas (Elaboración propia a partir de Marincola).	p. 15
Tabla 3:	Grupos pronóstico de pacientes con cáncer colorrectal avanzado estratificados según determinación de K-ras y de células tumorales circulantes (Díaz-Rubio).	p. 29
Tabla 4:	Comparación de los objetivos de los ensayos clínicos clásicos y traslacionales (Elaboración propia a partir de Díaz-Rubio)	p. 37
Tabla 5:	Comparación de los cambios producidos en la metodología de investigación en cáncer de mama (Maitland y Schilsky).	p. 41
Tabla 6:	Objetivos por cada fase de ensayo clínico (Elaboración propia a partir de LoRusso).	p. 43
Tabla 7:	Comparación de las ventajas y desventajas de los ensayos Fase 0 (Elaboración propia a partir de Marchetti y Schellens)	p. 45
Tabla 8:	Recomendaciones de la MDICT sobre los ensayos Fase 0 (Elaboración propia a partir de Kummar)	p. 46
Tabla 9:	Publicaciones y comunicaciones a congresos de los Grupos Cooperativos (SEOM).	p. 59
Tabla 10:	Agentes vinculados a las líneas de investigación del Servicio de Oncología Médica (Elaboración Propia).	p. 68
Tabla 11:	Plantilla del Servicio de Oncología Médica dedicada a la Docencia.	p. 74
Tabla 12:	Recursos Humanos destinados a la Unidad de Investigación del Servicio de Oncología Médica (Elaboración Propia). C: Coordinador de Unidad.	p. 89
Tabla 13:	Ensayos Clínicos nuevos y acumulados anuales por unidad funcional (Elaboración Propia).	p. 109
Tabla 14:	Comparación de ENI y ensayos entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).	p. 114
Tabla 15:	Artículos del Servicio de Oncología, entre 1982 y 2013 (Elaboración Propia).	p. 116
Tabla 16:	Impact Factor de las publicaciones, según su pertenencia a la investigación Clásica o Traslacional (Elaboración Propia).	p. 117
Tabla 17:	Comparación de ENI y ensayos entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).	p. 118
Tabla 18:	Cuadro descriptivo de la patente (Elaboración Propia).	p. 120
Tabla 19:	Cuadro descriptivo de la patente (Elaboración Propia).	p. 120

Tabla 20:	Cuadro descriptivo y comparativo de las ponderaciones de las patentes (Elaboración Propia).	p. 121
Tabla 21:	Actividades de la UGIT en Docencia en el periodo 2008 – 2013. (Elaboración Propia)	p. 122
Tabla 22:	Actividades de la UGIT en Investigación en el periodo 2008 – 2013. (Elaboración Propia)	p. 123
Tabla 23:	Estudios No Intervencionistas gestionados por la UGIT en el periodo 2008 – 2013. (Elaboración Propia)	p. 126
Tabla 24:	Actividades docentes realizadas por la UGIT en el periodo 2008 – 2013. (Elaboración Propia)	p. 127
Tabla 25:	Análisis DAFO de la UGIT (Elaboración Propia).	p. 130
Tabla 26:	Análisis de Benchmarking (Elaboración Propia).	p. 132
Tabla 27:	Ingeniería de Procesos realizada por la UGIT para el periodo 2008 – 2013 (Elaboración Propia).	p. 134
Tabla 28:	Análisis DAFO completo (Elaboración Propia).	p. 160

GRÁFICOS

Gráfico 1:	Líneas de tendencias en los estudios nuevos para el periodo comprendido entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).	p. 107
Gráfico 2:	Líneas de tendencias en los estudios acumulados para el periodo comprendido entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).	p. 108
Gráfico 3A:	Total de Ensayos y Otros Estudios entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).	p. 110
Gráfico 3B:	Total de nuevos Ensayos entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).	p. 110
Gráfico 4A:	Distribución del total de Ensayos por fases entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).	p. 111
Gráfico 4B:	Distribución media de Ensayos por fases (Elaboración Propia).	p. 111
Gráfico 5A:	Distribución del total de Ensayos por promotores entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).	p. 112
Gráfico 5B:	Distribución media de Ensayos por fases (Elaboración Propia).	p. 112
Gráfico 6:	Comparación de ENI y ensayos entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).	P. 113
Gráfico 7A:	Publicaciones Científicas del Servicio de Oncología Médica 1982-2013 (Elaboración Propia).	p. 116
Gráfico 7B:	Comparación de publicaciones científicas de Investigación Traslacional respecto al total de publicaciones (Elaboración Propia).	p. 117
Gráfico 8:	Comparación del Impact Factor de las publicaciones (Elaboración Propia).	p. 118
Gráfico 9:	Comparación de publicaciones científicas respecto a los estudios acumulados y respecto a los nuevos estudios para el periodo 2008 – 2013 (Elaboración Propia).	p. 119
Gráfico 10:	Gráficos para las variables analizadas de la actividad realizada por los servicios y laboratorios en el desarrollo de las patentes (Elaboración Propia).	p. 121
Gráfico 11:	Dedicación de la UGIT a la Docencia y a la Investigación para el periodo 2008 – 2013 (Elaboración Propia).	p. 122

Gráfico 12:	Ponderación de la UGIT en la Faceta de Investigación del Servicio de Oncología Médica (Elaboración Propia).	p. 124
Gráfico 13:	Distribución de la Gestión de Estudios, en función del tipo de gestión realizada (Elaboración Propia).	p. 125
Gráfico 14A:	ENIs gestionados directamente por la UGIT del total de la Unidad de Investigación (Elaboración Propia).	p. 126
Gráfico 14B:	ENIs gestionados directamente por la UGIT del total de la Unidad de Investigación (Elaboración Propia).	p. 127
Gráfico 15:	Ponderación de la UGIT en la Faceta de Docencia del Servicio de Oncología Médica (Elaboración Propia).	p. 128
Gráfico 16:	Comparación de publicaciones científicas respecto a los estudios acumulados y respecto a los nuevos estudios para el periodo 2008 – 2013 (Elaboración Propia).	p. 145

Summary

Title:

THE TRANSLATIONAL RESEARCH MANAGEMENT UNIT AND ITS APPLICATION IN THE ONCOLOGY DEPARTMENT AT HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

Introduction:

Translational Research is intended to facilitate the flow of scientific information and ideas between basic and clinical research in order to directly apply “basic” scientific knowledge into clinical practice. This research approach changed scientific methodology and became widely used after the decoding of the Human Genome sequence. Different authors have studied how to introduce translational research into clinical practice. Saijo proposed a multidisciplinary approach for treating disease, and Hait explained the need of clear processes of interaction between basic and clinical research, reminding that patients will be the main beneficiaries of this methodological change. Therefore scientific questions raised in clinical practice will serve as the “base idea” for the research laboratory, and the discoveries of basic research will reach the patient through clinical trials and research projects. On the other hand, Poher and others explained the problems frequently faced by translational research: untrained personnel, academic misunderstanding, and lack of financial resources and adaptation of health legislation. Campbell and Diaz-Rubio, showed how to implement Translational Research into daily clinical practice, particularly through Academic Health Centers, where it is possible to develop preclinical research as part of the Translational Research. Indeed, preclinical researchers will be responsible for enabling the transition between laboratory advances and patients’ needs.

The implementation of Translational Research is based on three pillars: biomarkers, clinical trials and Cooperative Research Groups. Biomarkers constitute a powerful new tool in the whole process, because they allow research to become more efficient and effective. Indeed, the use of biomarkers and modern molecular biology approaches will force clinical trials to develop a new approach where phase I and phase 0 trials (as well as preclinical studies) will gain weight compared to phase II and phase III

studies. And last but not least, Cooperative Research Groups (whose members are researchers using Translational Research in their daily practice) will be the agents conducting this kind of research.

The Clinical Oncology Department at Hospital Universitario Clínico San Carlos has always been committed to both research and assistance. Although the Clinical Oncology Department began as a specialized Unit inside the Internal Medicine Department, the growing needs to improve patient care eventually allowed this unit to become an independent medical department. From that moment on, research, teaching and assistance became the main goals and the necessary infrastructure to meet patients' needs was created. In keeping with the idea of continuous patient care, the Clinical Oncology Department has become a Research Institute with the mission to treat cancer patients by means of a comprehensive and multidisciplinary approach. The Translational Research Management Unit is intended to fulfil both teaching and research objectives at the Clinical Oncology Department at Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Objectives:

The main goals are:

1) To evaluate scientific production in the Clinical Oncology Department at HUCSC during the period 2008-2013 considering the following indicators:

- Number of Clinical Trials in which the Clinical Oncology Department participated and their distribution per year and pathology.
- Existence and development of non-interventional studies.
- Evolution of scientific production since the creation of the Oncology Department.
- The generation and participation in patents developed.

2) To analyze the activity and production rate of the Translational Research Management Unit through the following items:

- Recording the unit's participation in the activities developed by the Clinical Oncology Department for the period studied.
- Evaluating the unit in the context in which it operates in the ClinicalOncology Department.
- Conducting a comparative analysis between the Research Units at the Clinical Oncology Department in the HUCSC and other centers in order to establish differences and similarities, as well as to ascertain the existence of other Translational Research Management Units.
- Ascertaining the Translational Research Management Unit utility for researchers in relation to the teaching process and time spent on research.

Methods:

In order to obtain data from clinical trials and non-interventional studies, the Ethics Committee was asked to provide information of approved studies between year 2008 and 2013. Data were systematically collected in a database and a descriptive analysis was performed.

To analyze the evolution along time of published scientific papers, bibliographic databases were consulted: Web of Knowledge, Scopus, Embase and Pubmed. Articles were selected and filtered by date and crossed in order to avoid duplications or repetitions. All articles were classified by their impact factor according to the Index Citation Report 2012.

Percentage of participation in each patent developed was obtained by consulting the dossier presented at the Ministry of Industry.

Data from Hospital records were collected and analyzed in order to evaluate the participation of the Translational Research Management Unit in research and teaching during the reference period and to calculate the time spent in each process, as well as to establish the reference points for SWOT analysis.

Finally, in order to obtain information for the benchmarking study, websites, information guides and public information (both electronic records and paper) were selected and compared.

Results:

The Oncology Department is a powerful research department with over 180 active clinical trials per year. Breast Cancer is the entity with more variation regarding the number of open Clinical Trials during the period analyzed ($48 < x < 118$). The number of clinical trials per year showed the lowest variation in the Head and Neck, Brain Tumors and Genetic Counseling Unit ($15 < x < 20$). Pharmaceutical Industry and Cooperative Research Groups are the main sponsors and developers of clinical trials in contrast to Academic Studies (58% vs 33% vs 9%). More commonly studies were phase II (39%) and III (41%), representing 80% of all studies. Also, 10%-20% of clinical trials were Non-Interventional Studies that were ongoing during the six-year period of study (Pearson = -0,162). The number of Non-Interventional Studies varied during these years, with a minimum in 2013 (13 studies) and a maximum in 2010 (36 studies).

Published scientific papers steadily increased from 1982 to 2013 (from 3 to 271). This increase was due to the changes in research methodology and in the productivity structure attributable to Translational Research, increasing from 11 to 192 scientific papers (representing an increment of 94.3%), between the periods of 1998-2002 and 2010-2013. The total IF of all published papers increased from 8,65 in 1982 to 698,71 in 2013. Translational Research papers showed a higher total IF compared to Non-Translational Research ones (422.89 vs 275.82).

Thanks to the multidisciplinary teams created, two patents were registered at the Ministry of Industry. The MicroArrays Laboratory and Clinical Oncology Department had a higher participation in patent development than the Pathology, Thoracic Surgery or Immunology Departments, respectively: 35% vs 25% vs 18% vs 13% vs 10%.

The Translational Research Management Unit is involved in research and teaching. Its research contribution has dropped (from 97% in 2008 to 75% in 2013) since its incorporation into teaching activities (from 3% in 2008 to 25% in 2013). The unit

developed different products and services during these years (Scientific Narrowcasting, Document Design, Non-Interventional Studies Management, and Information and Records Management) that have translated into a more efficient scientific and teaching labour. Since 2010, management of non-interventional studies and Scientific Narrowcasting have increased compared to other services like Document Design or Record Management. The Translational Research Management Unit has an important teaching role, helping students with their PhD projects (13,3%) and non-PhD research projects (78,7%) and also contributes to the process of Record Management at the Clinical Oncology Department (8%).

Conclusions:

The scientific methodology of Translational Research, although with some delay, has been introduced in Spain especially in Academic Health Centers. However, the management of this type of research is not easily typified, as each center is organized differently and may use different approaches.

Thanks to its scientific background, the Clinical Oncology Department at the Hospital Universitario Clínico San Carlos was the first department with a Translational Research Management Unit in Spain, demonstrating the complexity of research in Oncology and the need for a specialized management in order to increase researchers' productivity. It is also necessary to develop marketing and promotional strategies and policies to prevent Translational Research Management Units from disappearing or from being absorbed by other research unit. Guidelines & Procedure Manuals and Product and Service Catalogs are needed to make the Translational Research Management Unit a reference unit in the area of Translational Research and to promote more studies in this research application.

Capítulo I

Introducción

I.1. La Investigación Traslacional

I.1.1. Características, Objetivos y Metodología.

En 2004 se celebraba la primera Reunión de Investigación Traslacional organizada por el International Quality and Productivity Center (IQPC) y a la que atendieron tanto investigadores básicos como clínicos y la industria farmacéutica. La motivación de esta reunión era la necesidad de cambiar los procedimientos para el descubrimiento de nuevos fármacos y sus procesos de desarrollo con el fin de responder a las necesidades reales del momento. Para ello, se contaba con una metodología de investigación, que aunque reciente, podía ser la respuesta a las necesidades: la Investigación Traslacional. Como conclusiones de esta reunión, y del artículo posteriormente publicado¹, cabe destacar la necesidad de desarrollar procedimientos para poder aplicar fármacos más rápidamente con el fin de atender las necesidades de los pacientes, así como estratificarlos para que los tratamientos sean más eficaces. Para lograr esto, es necesario, según los autores crear equipos multidisciplinares y poder contar con la colaboración, no sólo de la empresa farmacéutica, sino también de las autoridades. Desde un punto de vista científico, se cuenta con la aplicación de la farmacogenómica, farmacogenética y farmacodinámica para poder estudiar las causas y desarrollar soluciones viables a los problemas de la práctica clínica habitual. Estas conclusiones, sin embargo, no llegaron como resultado de la citada reunión, sino que son la última parte de un proceso mucho más largo y que había iniciado en los últimos quince años del s. XX, tras los distintos descubrimientos de la biología molecular y sus posibles aplicaciones en la disciplina médica.

Ya en 1998, y sin el Genoma decodificado pero con el creciente boom de la biología molecular, Chabner² destacaba la importancia de la misma y de su aplicación en la práctica clínica diaria. Sin embargo, lo más relevante de su artículo era la idea de cómo acercar la vertiente básica de la investigación con la parte más práctica y clínica. Esta idea se visualiza con un puente, no sólo en sentido literal sino en el figurado. Igual que un puente es una construcción que sirve para facilitar el tránsito entre dos zonas, la Investigación Traslacional se puede considerar un conjunto de procedimientos que

permite la comunicación de información, ideas y resultados entre la investigación básica y la clínica (véase Figura 1).

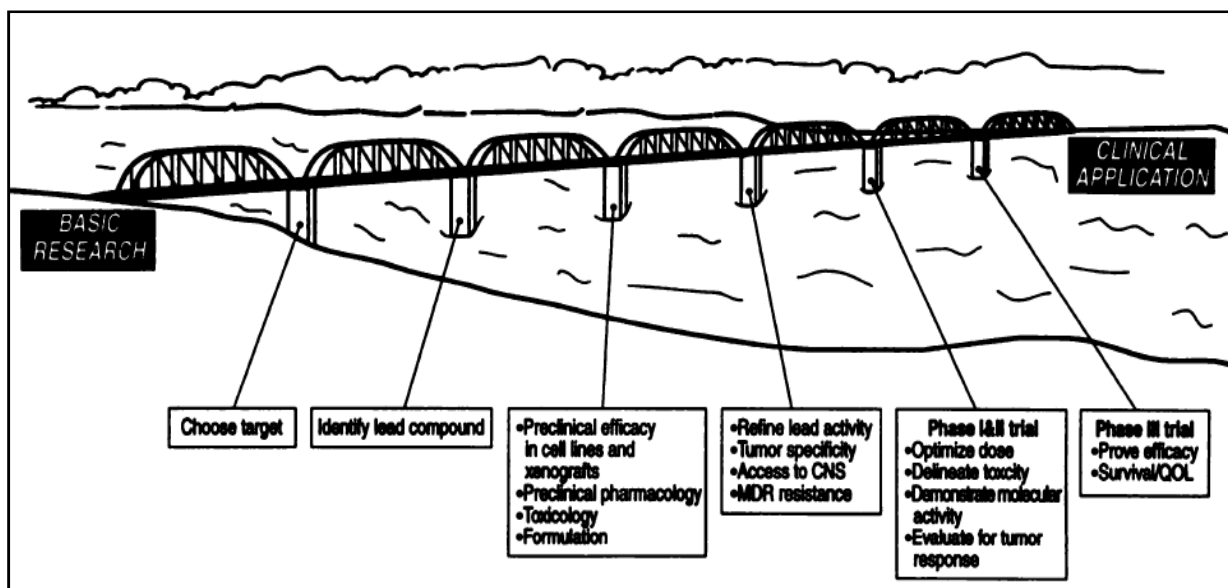


Figura 1: La Investigación Traslacional y sus componentes (Chabner).

En su caso, el autor considera que a partir del desarrollo de nuevas dianas moleculares, vinculadas a nuevos protocolos terapéuticos, se inicia el proceso de acercamiento entre las dos orillas, ya que ese será el primer pilar sobre el que se asentará este nuevo tipo de investigación. Inevitablemente, una vez seleccionada la diana molecular y sus componentes, sobre los que se actuará, es necesario establecer el fármaco que la contendrá. Es por ello, que es necesario establecer estudios de eficacia y de farmacología preclínicos, así como análisis de las toxicidades. Estos resultados y un posterior análisis del tumor y de su actividad celular facilitarán los estudios fase I y II que permitirán las primeras aplicaciones en la práctica clínica y que servirán de base para el fase III. Éste es el último pilar que se necesita para poder aplicar los conocimientos teóricos adquiridos en la investigación básica. De la misma manera, todos los resultados que se obtienen de los tratamientos administrados en las consultas médicas recorren en sentido contrario el puente y sirven para completar los datos de los pilares intermedios (estudios de eficacia, toxicidad, farmacología, resistencia tumoral...). *“Without the succesful transition across this bridge, the value of the revolution will not be realized”* son las palabras finales de la lectura de los autores que destacan la necesidad y la importancia del diseño de los ensayos clínicos, así como

de la población seleccionada y de las combinaciones de fármacos, para obtener no sólo el mejor tratamiento, sino lo más importante: la atención al paciente.

Por otra parte, esta nueva disciplina pasa inmediatamente a formar parte de la investigación médica a pesar de los obstáculos y se empieza a aplicar a las distintas especialidades: Cirugía^{3,4}, Oncología^{5,6,7}, Cardiología y Enfermedades Vasculares⁸... y en distintas áreas geográficas, no quedándose circunscrita exclusivamente a Estados Unidos.

Así por ejemplo, en el 2002 se publicaba un artículo del japonés Saijo⁹, que ofrecía a partir de la definición del concepto de Investigación Traslacional, una aplicación en Oncología. El autor establece una serie de áreas en las que este tipo de investigación puede ser un factor definitivo a la hora de tratar la enfermedad. El primer área es la del diagnóstico: cuanta más información de carácter molecular se disponga en el ese momento, de una manera más eficaz se podrá decidir un protocolo terapéutico. El ejemplo que pone Saijo es el del cáncer de pulmón, que solo podía ser clasificado como microcítico o no microcítico, considerando así una modalidad de tratamiento u otra. Posteriormente, se añadió la información histológica (escamoso, adenocarcinoma...). Sin embargo, gracias a los avances de la biología molecular, en la actualidad se ha descubierto una serie de dianas moleculares que se necesitan conocer en el diagnóstico para elegir posteriormente un tratamiento, como por ejemplo, si el paciente tiene expresión de EGFR. Otra área vinculada es la del desarrollo de nuevos fármacos. Para ello se puede utilizar la información de las dianas moleculares para poder usar nuevos agentes o combinaciones. No se trata de crear un fármaco que sea efectivo contra tumores específicos, sino que sea de apoyo a los fármacos que pueden ser empleados en diferentes órganos. Otra área de interés es la genética, a pesar de que no está relacionada directamente con la Investigación Traslacional, ya que puede ser útil saber en cada caso, cuales son los genes que han sido alterados y que han facilitado el desarrollo de un tumor. De la misma manera, la inmunoterapia también se puede plantear como otra parte de la Investigación Traslacional, por ejemplo, tener una selección de antígenos para saber cuáles son los que expresa el tumor en cuestión o, incluso, tenerlos en cuenta a la hora de diseñar ensayos fases I y II y en el desarrollo preclínico. En general, la Investigación Traslacional puede servir de base para el diseño

de ensayos clínicos, sobre todo en las fases iniciales, siendo más complicada su aplicación en los fase III, aunque en estos últimos, este tipo de investigación junto con los resultados de los fases II pueden servir para dar el visto bueno a la siguiente fase del ensayo.

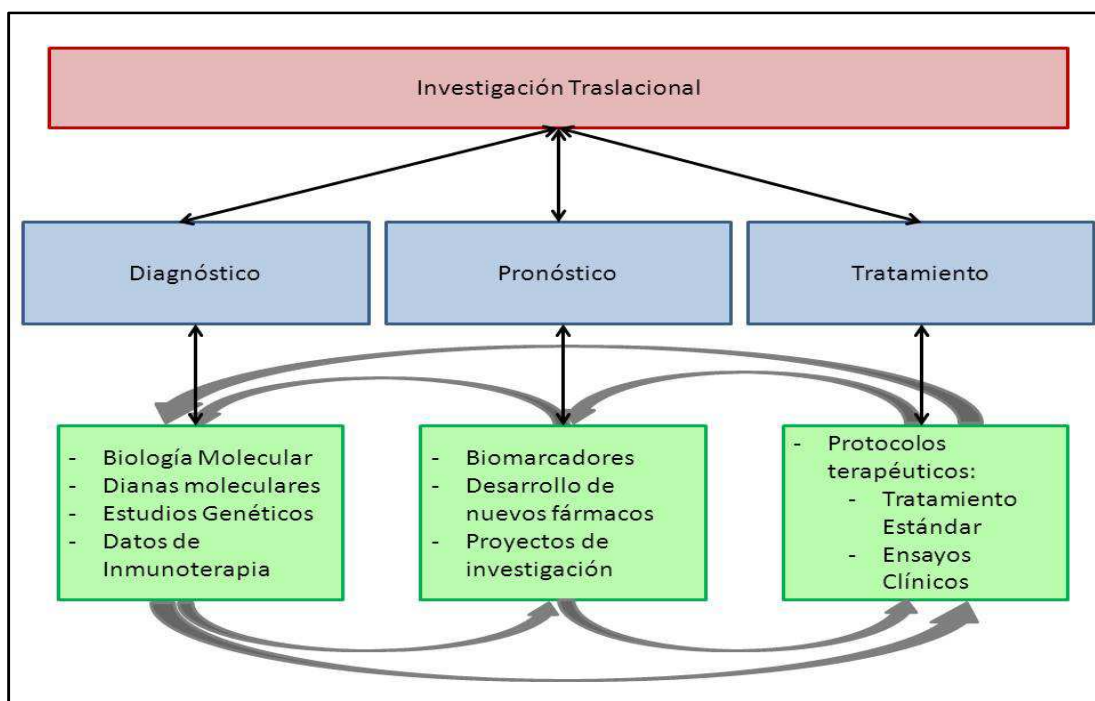


Figura 2: Elementos que componen las áreas donde aplicar la Investigación Traslacional (Elaboración propia a partir de Saijo).

Es más, ya en el 2003, y ante la necesidad de aclarar no sólo la definición, sino también su traducción y terminología, se publica el artículo de Clark¹⁰, que será una pieza clave para poder asentar este tipo de investigación en países no anglosajones, específicamente, hispanos. El texto de Clark diferencia perfectamente entre la investigación clínica y básica (o tradicional) y la Traslacional, que nace como traducción de las palabras inglesas *Translational Research*. Como la misma autora destaca, los resultados de las investigaciones que se realizan en centros de investigación, desde el punto de vista tradicional, servían en el ámbito clínico para formular hipótesis en los procedimientos o en los protocolos terapéuticos. La Investigación Traslacional, sin embargo, no busca sólo solventar el problema médico, sino actuar de manera eficaz en el paciente, introduciendo los resultados de los investigadores básicos en medidas y protocolos, es decir, no sólo en los tratamientos sino en políticas preventivas. Esto implica, asimismo, la necesidad de visualizar esta metodología no sólo en el ámbito en el que se va a aplicar (medicina) y en sus ciencias afines (biología, química...) sino

ampliarlo a otras disciplinas que pueden colaborar con su desarrollo (estadística, derecho...). En el concepto de Investigación Traslacional se pueden encontrar, por lo tanto, dos rasgos característicos y diferenciadores de la misma: pluridisciplinaridad y eficacia¹¹.

Posteriormente, y partiendo de la idea del puente, la American Association of Cancer Research publica una serie de recomendaciones¹². Para desarrollarlas, considera que la Investigación Traslacional ya no es un puente entre dos tipos de investigaciones, sino que es un ciclo y que por lo tanto, la investigación ya no es solo *from bench to bedside*, sino que se retroalimenta siendo también *from bedside to bench*. Es más, Hait, como autor del artículo, sugiere que el ciclo de la Investigación Traslacional sea como el ciclo celular, como aparece en la Figura 3.

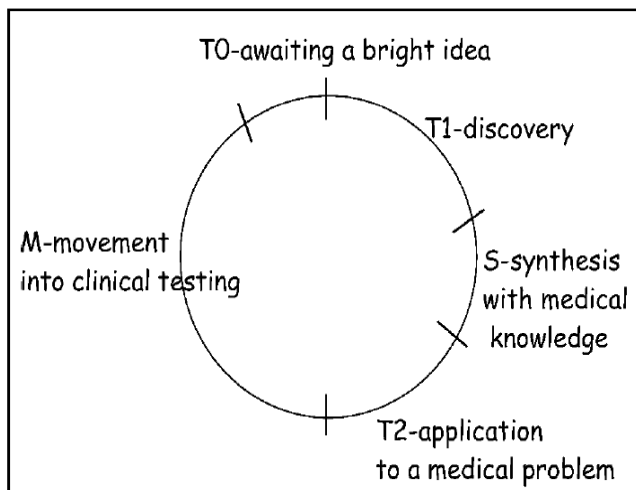


Figura 3: El ciclo de la Investigación Traslacional (Hait).

El ciclo incluye distintas etapas y puntos estratégicos (Tabla 1), cada una de ellas con características propias y relacionan a distintos tipos de profesionales según las actividades vinculadas a estas características. Una aclaración que realiza Hait y que resulta importante destacar es que la idea original o “brillante” no tiene porqué ocurrir en el ámbito de la investigación básica. Es más, el autor considera que la Investigación Traslacional no nace en el laboratorio, por mucho que su lema sea “del laboratorio al paciente”, sino que generalmente es en la vertiente clínica donde se identifica el origen. Como ejemplo, el artículo cita las investigaciones de Sir Edward Jenner (1749-1823) en relación al desarrollo de una vacuna contra la viruela. En pleno apogeo del virus en Europa, Jenner observó que las lecheras que ordeñaban vacas, adquirían

ocasionalmente una especie de “viruela de vaca” por el contacto continuado con estos animales, y que luego quedaban a salvo de enfermar de viruela común. Jenner, entonces, pone a prueba la hipótesis de que la vacunación con viruela de vaca podría proteger frente a la viruela común, lo que conduce a la primera vacunación exitosa contra una enfermedad infecciosa en seres humanos. Como se puede comprobar, la idea “brillante” no se dio en el laboratorio, sino por las observaciones realizadas por el médico inglés de sus pacientes y del entorno en el que estos desarrollaban su trabajo.

FASE	PUNTO ESTRATÉGICO	DESCRIPCIÓN	ACTIVIDADES	PROFESIONALES
T0		Generación de la idea base.	Formulación de hipótesis.	Investigadores Básicos, Pre-Clínicos o Clínicos
	T0 - T1	Coordinación de equipo y de objetivos	Data mining, metodologías, estudio de antecedentes, creación de equipo de trabajo...	
T1		Desarrollo de la idea base a través del método científico.	Inicio de procedimientos científicos	Investigadores Básicos
			Búsqueda de financiación	
	T1-S	Aproximación al campo clínico	Interacción entre distintos investigadores.	
			Conocimientos del área de posible aplicación	
			Estudio de puntos críticos	
S		Identificar la aplicación de la idea en el campo clínico	Traslado de resultados	Investigadores Básicos, Pre-Clínicos y Clínicos
			Formulación de hipótesis aplicadas	
	S - T2	Creación de equipos multidiciplinarios	Establecimiento de proyectos	
			Toma de decisiones y metodología	
T2		Determinar la importancia del descubrimiento en la biología humana.	Acceso a muestras de tejido y fluidos (sangre...)	Investigadores Pre-Clínicos y Clínicos (Patólogos, Cirujanos, Farmacólogos...)
			Modelos animales	
	T2 - M	Diseños de Estrategias	Acceso a datos clínicos	
			Diseño de ensayos clínicos	
M		Aplicación de los estudios en el ámbito clínico	Ensayos Clínicos	Investigadores Clínicos y Personal Asociado (estadísticos...)
			Estudios de Farmacogenética	
			Estudios de Farmacodinámica	
	M - T0	Retroalimentación de resultados	Comprobación de resultados positivos	Científicos Básicos, Pre-Clínicos y Clínicos
			Comprobación de resultados negativos	
			Generación de nuevas ideas	

Tabla 1: Fases, Puntos Estratégicos y Profesionales en el ciclo de la Investigación Traslacional (Elaboración Propia a partir de Hait).

Las conclusiones y recomendaciones de Hait por lo tanto son varias. En el aspecto académico resalta la necesaria colaboración entre investigadores y por lo tanto, la creación de equipos multidisciplinarios de trabajo, así como una mejor educación en la metodología y estructura de la Investigación Traslacional. En la parte técnica, es necesario readaptar los procedimientos al entorno electrónico para facilitar el acceso desde puntos geográficamente distintos y permitir la colaboración científica aprovechando el desarrollo de las telecomunicaciones y las TICs. Y por último, establecer políticas de investigación actualizadas que permitan el desarrollo de la Investigación Traslacional, sobre todo en el ámbito de instituciones gubernamentales y agencias reguladores.

Sin embargo, la Investigación Traslacional no es solamente un cambio en los planteamientos y mentalidades, sino que además es necesario un cambio en la metodología y en los procesos para poder llevarla a cabo. Al respecto, Marincola y colaboradores¹³ comparan este proceso a un maratón que inicia con el descubrimiento científico y las pruebas preclínicas (entrenamiento), que sigue con los estudios de eficacia y seguridad (salida de la carrera) y finaliza con la validación de un producto clínico útil (llegada a la meta). Siguiendo con la metáfora, se debe considerar que la Investigación Traslacional es como un maratón, ya que se trata de una carrera de fondo y larga, donde la importancia está no en la velocidad sino en la resistencia. Los distintos objetivos que se presentan a lo largo de la investigación, y que ya habían sido enunciados en distintos artículos en años anteriores^{14,15,16,17}, se pueden agrupar en varias áreas que van a vincular a dos tipos de investigadores (Tabla 2).

ÁREA	PROFESIONALES
Establecimiento de directrices para desarrollo de fármacos o para la identificación de biomarcadores relevantes clínicamente	Investigadores Clínicos y Básicos
Ensayos in vivo e in vitro para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas	Investigadores Básicos
Investigación clínica que provea de datos y base biológica para el desarrollo de nuevas terapias	Investigadores Clínicos y Básicos
Desarrollo de ensayos clínicos	Investigadores Clínicos
Estudios científicos que definan los efectos biológicos de los tratamientos terapéuticos	Investigadores Clínicos y Básicos

Tabla 2: Áreas de la Investigación Traslacional y los profesionales vinculados a ellas (Elaboración propia a partir de Marincola).

Todo esto implica que es necesario cambiar el punto de referencia y que las enfermedades deben ser estudiadas e investigadas de acuerdo a los principios biológicos más que a la disciplina académica a la que tradicionalmente estaban vinculadas. De ahí la importancia de los equipos de investigación multidisciplinarios, como se ha comentado anteriormente. El ejemplo que se puede poner en relación a este cambio es el de la Inmunología, que tradicionalmente se ha clasificado en función de la disciplina (cáncer, enfermedades infecciosas, alergia...) y no cómo mecanismos de acción que son compartidos por varias enfermedades y que llevan a similares resultados. El artículo de Marincola no deja pasar la oportunidad para recalcar la necesidad de una financiación apropiada (incluyendo acuerdos entre entidades privadas y públicas) o la necesidad de los investigadores de acceso a la información clínica y a las muestras de los pacientes para poder seguir avanzando en el desarrollo de nuevas terapias y hacia una medicina personalizada y eficaz.

Por su parte, Diaz-Rubio¹⁸ sistematiza la necesidad de aplicar la Investigación Traslacional en la práctica diaria. El autor plantea la finalidad de esta investigación como la atención al paciente usando los medios necesarios para poder trasladar los conocimientos del laboratorio a la clínica. Asimismo, señala que gracias a la biología molecular es posible personalizar la medicina a través de biomarcadores y dianas terapéuticas, para lo que es imprescindible el ensayo clínico. Por otra parte, se constata el papel de los hospitales como eje central del círculo de este tipo de investigación. Los motivos que lo justifican son diversos: el objetivo final es la atención al paciente; dada la complicación de las enfermedades, se necesitan equipos multidisciplinarios con investigadores básicos y preclínicos, pero son imprescindibles los clínicos que son los que realmente están en contacto con el paciente y, por último y más importante, la Investigación Traslacional se apoya en los ensayos clínicos que se realizan en los hospitales (indistintamente del nivel que sean). Para ello se emplearán los medios y recursos disponibles.

En este sentido los avances que se han desarrollado desde el año 2000 tanto desde el punto de vista de las telecomunicaciones como de la imagen, facilitan y favorecen la interrelación entre los investigadores clínicos y los básicos, creándose además una nueva fase dentro del proceso de investigación, la denominada preclínica,

y una nueva figura asociada a la misma: el investigador preclínico. Mientras que el ámbito de aplicación de los investigadores básicos es claramente el laboratorio y el de los investigadores clínicos, la práctica asistencial, el investigador preclínico se encuentra a medio camino entre ambos. Este tipo de investigación se va a centrar especialmente en desarrollar estudio de pronóstico, predicción de respuesta y estudios farmacodinámicos en muestras biológicas obtenidas de pacientes que reciben terapia y de los que se dispone de información clínica sobre su enfermedad o respuesta al tratamiento. Así pues, los investigadores preclínicos van a ser los encargados de facilitar la transición entre los avances del laboratorio y la necesidad de tratamiento de los pacientes. Recordando la idea del puente citada al principio del presente capítulo, el investigador preclínico puede ser considerado la viga sobre la cual se apoyan los pilares que conforman el camino entre las dos orillas.

Sin embargo, aunque la Investigación Traslacional presenta una nueva metodología de investigación y un abanico de nuevas oportunidades muy amplio, su implantación desde el inicio, no ha estado exenta de problemas. A principio del s. XXI, se publicaron varios artículos que identificaban los obstáculos reales a los que se enfrentaba este nuevo tipo de investigación. El primer artículo publicado fue el de Dowsett¹⁹ y señalaba a nivel práctico cuales eran los obstáculos que se encontraban los distintos investigadores. Una de estas necesidades era la creación de directrices para el acceso a estudios moleculares en muestras de tumores. El Reino Unido y Estados Unidos fueron los primeros países en aportar este tipo de pautas en 1999 y 2000 respectivamente y aunque necesarias, no eran suficientes ni tenían en cuenta la complejidad y heterogeneidad de algunos tumores sólidos, como señala el autor. El ejemplo analizado por Dowsett es el ensayo clínico ATAC (anastrozol y tamoxifeno solos o en combinación para mujeres post menopáusicas con cáncer de mama) y los problemas que hubo cuando se publicaron estas directrices. El mismo Dowsett comentaba en las conclusiones del artículo cómo era necesario adaptar las directrices legales a las particularidades de la Investigación Traslacional, sobre todo teniendo en cuenta que llevan unos plazos de tiempo mucho más cortos que la investigación clásica y que se apoyan en los ensayos para poder llevar los descubrimientos básicos a la práctica clínica, lo que facilita un mejor tratamiento del paciente. Curiosamente,

aunque no explícitamente, el artículo trata tangencialmente otros obstáculos referidos a este tipo de investigación, como es la separación entre los distintos especialistas médicos y el problema económico, en lo que se refiere a los ensayos clínicos y a su complejidad.

Al año siguiente se publicaba el estudio de Campbell²⁰, donde se demostró la realidad a la que se enfrentaba la implantación de la Investigación Traslacional. Dicho estudio tenía como objetivos evaluar la calidad de la investigación clínica percibida por los propios investigadores y determinar los desafíos y su adaptación en condiciones reales de gestión. Tras obtener las respuestas de los participantes a una serie de ítems, los resultados se sistematizaron y se obtuvieron distintas conclusiones, como por ejemplo, la falta de formación en la nueva metodología científica, la escasez de fondos, la estructura clásica de investigación que dificulta la interacción entre investigadores básicos y clínicos y la falta de personal de apoyo entre otros. Nuevamente, es necesario referenciar a Dowsett en cuanto a lo relatado en su artículo sobre los obstáculos a los que se enfrenta la Investigación Traslacional, demostrando que este tipo de investigación absorbe como propios los problemas a los que se enfrentan los investigadores clínicos. Por último, el estudio recalca otro punto débil de la Investigación Traslacional, que ha sido su aceptación e implantación en el mundo académico. Se debe tener en cuenta que en las ciencias de la salud, tanto la parte clínica como la básica se encuentran vinculadas generalmente a la disciplina docente, por lo que cualquier cambio en alguna de ellas va a repercutir en las restantes. Por lo tanto, ante la necesidad de cambiar la metodología de investigación, sobre todo en su aspecto clínico, el aspecto académico también se vio implicado, así como la gestión de la investigación.

En el 2001 destaca el artículo de Pober²¹, donde se analizan los problemas a los que se enfrenta este tipo de investigación, así como una serie de soluciones, basados en el estudio comentado anteriormente. Los autores consideran que la Investigación Traslacional es una nueva disciplina que incorpora aspectos tanto de la investigación básica como de la clínica y que por lo tanto requiere una serie de habilidades y recursos que no están disponibles exclusivamente en centros clínicos o laboratorios. Es por eso que resurgen los Academic Medical Center en todo el sentido de sus palabras.

En Estados Unidos, este tipo de centros son los que combinan en su estructura y gestión una facultad de medicina y un hospital de carácter general. De esa manera, Pober justifica la necesidad de que estos centros lideren la Investigación Traslacional puesto que presentan las dos facetas: investigación básica en los laboratorios de las facultades y práctica clínica en los hospitales vinculados a los centros académicos. Asimismo, las justificaciones de la aplicación de este tipo de investigación y la importancia de los Academic Medical Center no sólo se demuestra desde un punto de vista metodológico, sino también de gestión y económico. La primera y más importante es que la Investigación Traslacional mejora el cuidado clínico, y la atención médica recibida por el paciente. Esto es, al fin y al cabo, la razón por la que los AMC reciban financiación pública por parte del estado americano a través de los distintos programas del NIH (National Institute of Health). Asimismo, los logros obtenidos con este tipo de investigación permiten que el conjunto médico–académico donde se haya desarrollado sea considerado un referente y un centro de vanguardia, lo que le permite no sólo obtener más fondos de carácter público sino tener ventajas respecto a otros centros en cuanto a oferta. Por último, y no por ello menos importante, la posibilidad de trabajar en equipos conjuntos a investigadores básicos, que pueden comprobar los procedimientos y terapias en la práctica diaria, y a los clínicos, que pueden participar en el diseño de procedimientos y de ensayos en los laboratorios.

De la misma manera, Pober establece que otro problema al que se enfrenta en el ámbito médico–académico la Investigación Traslacional es el económico, ya que los autores consideran que el apoyo financiero que reciben los centros es inadecuado, puesto que es de múltiples fuentes (estatal, ensayos clínicos, donaciones) y su gestión no se aplica a la realidad de la de este tipo de investigación. Otro aspecto a destacar en los tres artículos es el de la poca cantidad de investigadores traslacionales que existen, es decir, aquellos que son capaces de aunar en sus conocimientos no sólo formación clínica sino que además conocen los procedimientos de laboratorio. Varios artículos^{22,23,24} al respecto establecen que son las propias instituciones las que inconscientemente limitan a este tipo de investigadores: a los investigadores clínicos les exigen horas de consulta y de atención directa del enfermo, mientras que a los investigadores básicos les exigen metodologías de investigación tradicionales, lo que

dificulta la posibilidad de trabajar desde una perspectiva más práctica y cercana a la realidad de la clínica. Este obstáculo está relacionado con otros dos: no existen suficientes investigadores traslacionales, en parte debido a que es necesario reestructurar el sistema académico general para que haya una mayor interacción entre los investigadores y promover comités de carácter multidisciplinar (médicos, cirujanos, biólogos...) para tratar las enfermedades de los pacientes, puesto que cada vez son más complejas. Es por ello que es necesario, según los autores, desarrollar nuevas estrategias que vinculen tanto al ámbito académico como al hospitalario para poder hacer frente a la situación.

Siguiendo con más obstáculos, hay dos que tienen un carácter administrativo: por una parte, la estructura organizativa clásica de los departamentos y áreas médicas que no permite la interacción entre sus componentes, puesto que se consideran unidades administrativas independientes. Para evitar la no-comunicación, se plantea un modelo de áreas interdisciplinarias (de manera similar a los comités multidisciplinarios comentados anteriormente), donde todos los profesionales vinculados a la misma interactúen y desarrollen su labor. Por otra parte, las agencias reguladoras desarrollan directivas y legislación cada vez más restrictivas y limitadas en cuanto a la investigación médica, lo que dificulta enormemente la labor de los investigadores. Los autores entienden la necesidad de informar y proteger a los pacientes pero destacan que las agencias no están facilitando el desarrollo de la investigación, llegando incluso a obligar a los investigadores a eliminar brazos control en ensayos clínicos, o en no permitir la publicación de resultados de proyectos por contener datos genéticos de pacientes. Todo esto, es posible resumirlo en un único problema: la ausencia de mecanismos que faciliten la Investigación Traslacional, tanto a nivel administrativo, como legislativo y su vinculación con los aspectos económicos y organizativos de los Academic Medical Center. En las conclusiones, los autores consideran que para desarrollar de manera efectiva este tipo de investigación, ya no son sólo los investigadores los que deben de colaborar, sino las autoridades y los sistemas de salud los que tienen la obligación y necesitan readaptarse y cambiar la mentalidad.

Con el paso de los años, parte de los obstáculos iniciales se han ido eliminando aunque han surgido otros. Al respecto es interesante destacar el artículo de Simon²⁵, donde se analizan los problemas a los que se enfrenta la Investigación Traslacional, una década después de que Chabner expusiera la idea del puente. Para el autor, los problemas que se mantienen desde el inicio, y que son comunes a los tres autores citados anteriormente, son de carácter burocrático-administrativos y económicos, además de colaboración científica. Las nuevas limitaciones que se plantean se refieren más a la práctica de la investigación en sí misma y están vinculados a los anteriores. De esta manera surge la necesidad de acortar más aún los tiempos invertidos en trasladar los descubrimientos a la práctica clínica habitual y esto deriva de los procedimientos administrativos establecidos por las agencias reguladoras. De la misma manera, se plantea no sólo a nivel económico, sino a nivel práctico el concepto de eficiencia. Es decir, surge la necesidad de emplear nuevas herramientas, como los biomarcadores entre otros, y modificar la estructura de los ensayos clínicos para poder hacer frente a las necesidades del paciente con el menor de los costes posibles. De la misma manera, a nivel de gestión, es necesario no solamente crear equipos multidisciplinarios a nivel de centro hospitalario sino facilitar la colaboración en un plano mucho mayor.

Es por ello, que desde la implantación de la Investigación Traslacional a partir del año 2000, se han reconfigurado no sólo los objetivos de la investigación, sino los elementos que la componen, modificándolos (ensayos clínicos) o incluyendo nuevos aspectos (biomarcadores) y los agentes que lo llevan a cabo, así como el contexto en el que se desarrolla conformado por otras ramas del conocimiento. Estos aspectos serán los que se analicen en las restantes partes del presente capítulo. Como considera Simon en las conclusiones del artículo: *“Progress will likely come from those organizations with leadership, vision and resources to restructure themselves in new ways that permit them to nurture broad interdisciplinary teams of basic, clinical and quantitative scientists focused on translating the most important developments in basic research to products for key clinical applications”*.

Queda claro, si se revisa la literatura al respecto, que la aplicación de la Investigación Traslacional va a depender de varios factores. A nivel básico, los factores son, por ejemplo, el tipo de investigador que la lleva a cabo (básico, preclínico o

clínico), el lugar donde se va a desarrollar (industria, hospital, centro de investigación, universidad...), la interrelación y acceso a otros investigadores y especialistas, así como de las infraestructuras de las que dispone. A un nivel superior, se encuentra la tradición médica de cada región o país, así como la estructura administrativa y legislativa. Todo ello va a modelar esta implantación y va a definir el cómo, cuándo, donde, porqué y quien lo va a realizar. Se trata por lo tanto de un modelo de factores relacionados, donde las propias necesidades de los centros van a interrelacionarse con las necesidades sociales y económicas, como muestra la siguiente figura.

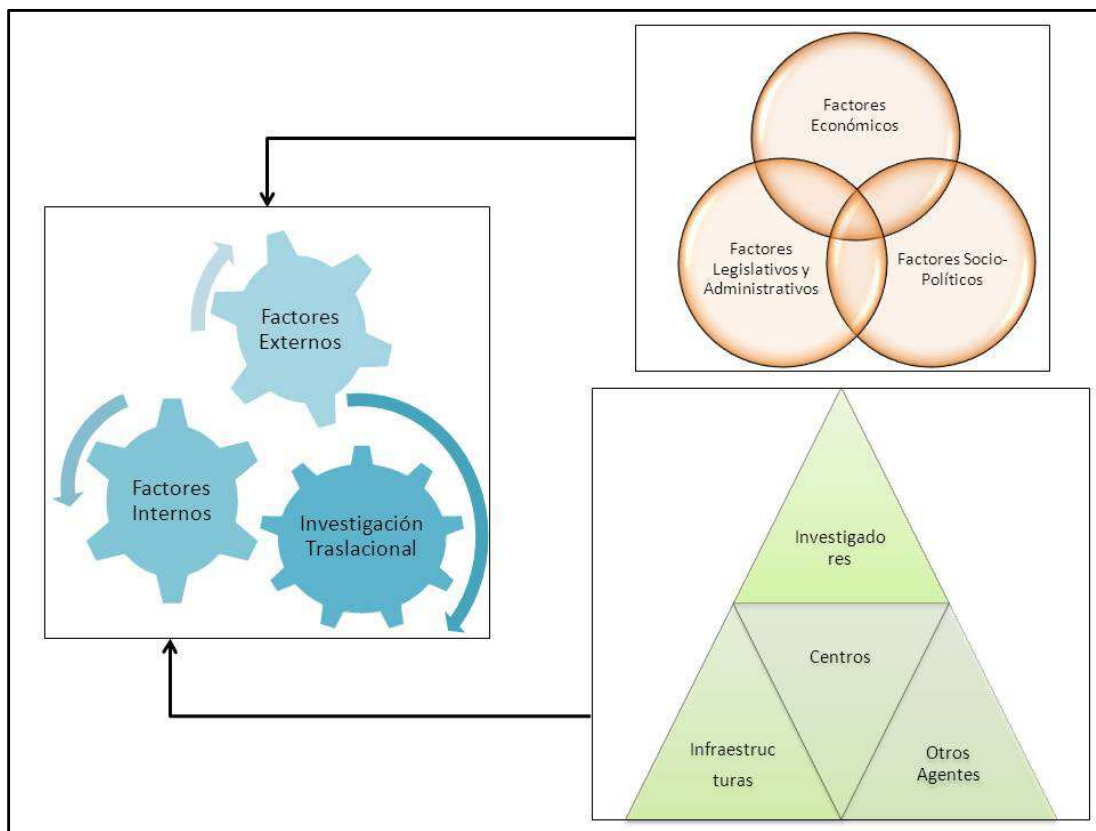


Figura 4: Interrelación de elementos y factores para la implantación de la Investigación Traslacional (Elaboración propia).

En el momento actual, la Investigación Traslacional ha conseguido, tras muchos esfuerzos, hacerse un hueco dentro del paradigma de investigación científico, sobre todo en el apartado de las Ciencias de la Salud, y dentro de estas, en Medicina, donde en los últimos años se ha cambiado no sólo la mentalidad, sino también las herramientas. Así, desde los primeros años de la década de los 2000, los biomarcadores se han convertido en la herramienta preferida de los investigadores para llevar a cabo nuevos descubrimientos. Por otra parte, los ensayos clínicos nunca han dejado de ser la base de la investigación médica, por lo que ante las necesidades

que presenta la Investigación Traslacional, este tipo de estudios se han “renovado”, es decir, han evolucionado más allá de su diseño tradicional e histórico. Además, la necesidad de abordar de manera eficiente este tipo de investigación (mucho más rápida y directa que la tradicional) obliga a la interacción de distintos tipos de agentes, por lo que a nivel organizativo se generarán nuevas formas de gestión, lo que permitirá el desarrollo de unas nuevas macro y microestructuras, como se verá más adelante.

I.1.2. Biomarcadores: una nueva herramienta.

El hecho de que el Genoma fuera decodificado ha permitido un ulterior desarrollo de la biología molecular y, por lo tanto, un mayor conocimiento de las enfermedades, fundamentalmente en el campo de la oncología. En este sentido, la identificación de alteraciones moleculares concretas ha permitido desarrollar nuevos fármacos tales como el Trastuzumab, el Cetuximab o el Crizotinib para distintos tipos de tumores. Sin embargo, a pesar de la identificación de subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse de estos fármacos, los recursos (tiempo, dinero y número de casos) que se precisan para ello son enormes. Kelloff²⁶ analiza las cifras que la FDA publica al respecto: el coste de presentar una nueva droga a través de un ensayo clínico fase III oscilaba en el 2004 entre 0.8 y 1.7 billones de dólares y requería entre 8 y 10 años de realización del ensayo. Estas cantidades vienen dadas por el incremento de costes que supone administrar estos fármacos a los pacientes. El ejemplo dado es el del caso del Bevacizumab y su administración a los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal. Los estudios clínicos y farmacoeconómicos^{27, 28, 29, 30} han demostrado que su administración costaba en ese momento 40.000 dólares para un tratamiento de diez meses y que incluso no todos los pacientes podían beneficiarse debido a la toxicidad que produce. Este ejemplo y las cifras demuestran que se precisan procedimientos más rápidos y de menor coste así como una mejor definición de los pacientes que realmente se van a beneficiar de los fármacos, tal y como establecen la industria farmacéutica y la FDA.

Según escribe Khleif³¹, el modelo para el desarrollo de medicamentos "populares", esto es, fármacos administrados a una población no seleccionada, considerando que solo será eficaz en un pequeño porcentaje de la población, no es sostenible debido a los costes que se generan (tiempo, dinero...). En oncología, donde los tratamientos son costosos, la esperanza de vida es limitada y el riesgo de toxicidad del fármaco es, a menudo, muy alto, hay una urgente necesidad de identificar y tratar a aquellos pacientes en los que un fármaco sea beneficioso, esto es, estratificar la población y personalizar los tratamientos. Esto entra en conflicto con el modelo de ensayo clínico tradicional, que está diseñado para evitar el sesgo en la selección de pacientes. Es por ello que gracias a la biología molecular, se identifican y usan biomarcadores para poder llevar a cabo esta selección de la población afectada por un determinado tipo de tumor. Según establece la FDA³² y el Biomarkers Definitions Working Group³³, un biomarcador es una característica que es objetivamente medible y evaluable y que sirve como indicador de la normalidad de los procesos biológicos, de los procesos patogénicos, o de las respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Este concepto de biomarcador se fundamenta en que para que los efectos de los fármacos sean evidentes en el tumor, el primer nivel de interacción es el molecular-celular. Este nivel de organización es además el ideal para estudiar relaciones causa-efecto y los mecanismos de acción de los fármacos. Así, la propuesta o desarrollo de un biomarcador debe basarse en el conocimiento del mecanismo de respuesta del mismo. Otras características que los biomarcadores deben poseer son la reproducibilidad, sensibilidad, especificidad, reversibilidad, aplicabilidad en otros tumores, facilidad de uso y relación coste-efectividad adecuado. Es fundamental que el tiempo de respuesta del biomarcador sea corto, de forma que éste pueda ser utilizado como "sistema de alarma temprano" y puedan tomarse medidas de reparación antes de que el paciente se vea afectado. Si, además, el biomarcador muestra valor diagnóstico, éste podrá ser entonces utilizado de forma predictiva.

Tanto Park³⁴ como Kelloff³⁵ consideran necesario el desarrollo de biomarcadores y su implementación en la faceta clínica de la investigación y en el proceso de desarrollo de los fármacos. La justificación dada por ambos autores es que el estudio de los biomarcadores sirve para identificar y validar dianas terapéuticas,

identificar y optimizar agentes candidatos, ofrecer una prueba de concepto para los agentes y modelos; mejorar la comprensión mecanicista de las combinaciones de fármacos; identificar las poblaciones objetivo óptimas; predecir la respuesta, resistencia, y toxicidad, y distinguir rápidamente los pacientes que se benefician de los medicamentos de los que no. Sin embargo, es necesario entender porqué los biomarcadores se transforman en una herramienta tan atractiva y en relativamente poco tiempo, es posible encontrar una cantidad de estudios relativos a los mismos bastante importante. Tal y como señala Goulart³⁶ se pueden identificar tres motivos por los cuales los biomarcadores han suscitado tanto interés y estudio por parte de la comunidad científica especializada en oncología. En primer lugar, la introducción de los primeros fármacos dirigidos a dianas moleculares en ensayos clínicos ha estimulado el uso de biomarcadores para correlacionar datos empíricos clínicos con la diana seleccionada, ya que su expresión o no puede ser discriminante, como afirman también Fasolo y Sessa³⁷. En segundo lugar, los avances en biotecnología han permitido la creación de pruebas que miden dianas moleculares específicas, tales como los estudios de imagen especiales (PET – TAC o resonancia magnética dinámica) y estudios de inmunohistoquímica, como los patrones de fosforilación de las proteínas. En tercer lugar, el fracaso de muchos citostáticos, molecularmente dirigidos a mostrar tasas significativas de la respuesta clínica objetiva, ha motivado a las empresas farmacéuticas a investigar pruebas y evidencias moleculares y bioquímicas de las dianas moleculares durante las primeras etapas de desarrollo de los fármacos.

Los biomarcadores, justamente por la información que pueden aportar, van servir como complemento en los ensayos clínicos. Volviendo al artículo de Kelloff, se destaca el uso de biomarcadores, sobre todo los pronósticos como variable de estudio o como otro criterio de valoración. Como se argumenta, la FDA o cualquier otra agencia regulatoria no va a basar la aprobación de un fármaco o de un procedimiento médico exclusivamente en un biomarcador, pero sí es cierto que puede servir como complemento. En el caso de los biomarcadores pronósticos, por ejemplo, se acepta el indicador CA-125 junto con la información aportada por el TAC como variables combinadas para el estudio de la progresión en pacientes con cáncer de ovario refractario y avanzado^{38, 39,40}. Por otra parte, los biomarcadores predictivos no son

considerados variables de estudio como los pronósticos, pero sin embargo, si tienen su función en los ensayos clínicos y son básicos en todos los estudios preclínicos y en el desarrollo de los fármacos. Dentro del ensayo clínico, un biomarcador predictivo va a ser un criterio de selección de población, como demuestra el ensayo MACRO 2 del grupo TTD⁴¹ donde uno de los criterios de selección, según está publicado en ClinicalTrials.gov es: *“confirmed histological diagnosis of colorectal carcinoma with metastatic disease and wild-type K-ras”*. Incluso, este tipo de biomarcador puede servir para los estudios de toxicidad asociada a fármacos y a la respuesta del paciente al tratamiento^{42,43}, lo que supone un apoyo más para los investigadores en relación al efecto del medicamento.

No se puede dejar de mencionar el caso del cáncer de colon metastásico y la mutación del K-ras. Se trata de uno de los grandes descubrimientos de la biología molecular. Los estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado que Cetuximab y Panitumumab, solos o en combinación con quimioterapia, son las dianas moleculares óptimas para aquellos pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico y que tengan K-ras nativo^{44,45,46,47,48}. Su aprobación por la FDA y la NICE para estratificar a los pacientes según la mutación del gen^{49,50}, sin embargo, no está exenta de polémica, puesto que como argumentan Glassman y Ratain⁵¹ su aprobación se dio a partir de los resultados de estudios retrospectivos, en el caso del Cetuximab. Sin embargo, eso no ha impedido que se hayan realizado ensayos clínicos prospectivos para poder dar una base científica real a la aprobación y que incluso se mantenga el biomarcador como criterio de selección de los estudios clínicos de cáncer colorrectal avanzado. Los distintos procedimientos médicos (incluyendo valoraciones y estudios de otros especialistas como cirujanos, patólogos...) completados con la determinación de biomarcadores sirve incluso para poder establecer un algoritmo, como propone Díaz-Rubio⁵².

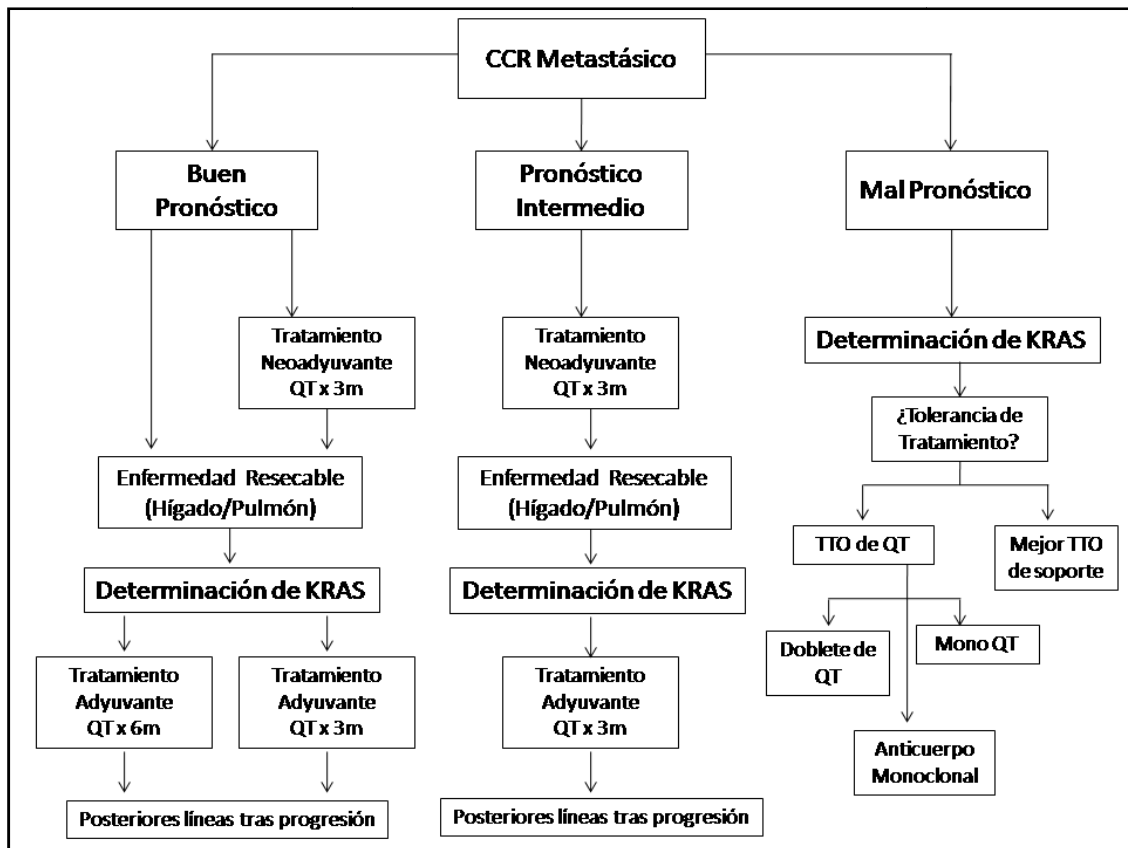


Figura 5: Algoritmo del tratamiento del cáncer colorrectal metastático (Elaboración propia a partir de Díaz-Rubio).

Otro ejemplo de biomarcador general que, sin embargo, puede ser aplicado a cualquier patología tumoral es el número de células tumorales circulantes o comúnmente denominadas CTC. La existencia de este tipo de células era conocido desde el finales del s. XIX, cuando en 1869, Ashworh publicó un caso donde las células malignas similares a las del tumor primario circulaban en sangre periférica⁵³. Estas observaciones permitieron que durante mucho tiempo, se supusiera que su presencia significaba una progresión de la enfermedad neoplásica maligna y que se podía relacionar directamente con las metástasis tumorales. Su problema entonces y durante los años posteriores era la detección, control y aislamiento de las mismas, como muestran distintos artículos publicados a partir de la segunda mitad de ese mismo siglo^{54,55,56,57}. Sin embargo, es en el s. XXI, cuando se desarrolla la tecnología que permite, a partir de una muestra de sangre, contabilizar el número de células tumorales, lo que consintió iniciar distintos estudios para verificar su relación con diversas variables clínicas⁵⁸. Numerosas pruebas clínicas muestran que la presencia de CTC se puede considerar como un biomarcador pronóstico para la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama⁵⁹, cáncer colorrectal⁶⁰ o cáncer de próstata⁶¹, todos

ellos en estadios avanzados. El estudio de Miller y sus colaboradores⁶² demuestra a través del análisis en las tres patologías, que el número de CTC permite diferenciar los pacientes en dos grupos: favorables y no favorables (para cáncer de mama y próstata, menos de 5 CTC se considera favorable mientras que para cáncer colorrectal es menos de 3 CTC).

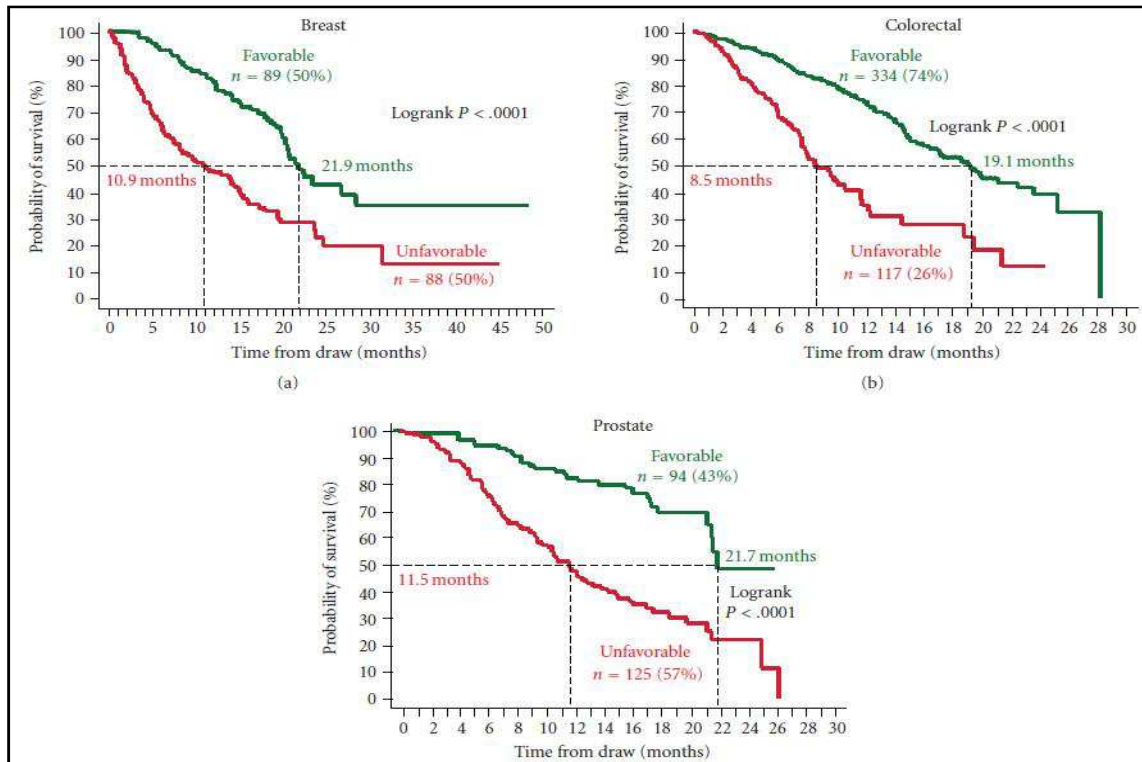


Figura 6: Curvas de supervivencia global en cáncer de mama, de próstata y colorrectal (Miller).

Como señala Hodgson⁶³, las células tumorales circulantes se pueden considerar otro biomarcador válido para aportar información en relación a las patologías más estudiadas e, incluso, pueden considerarse criterios de valoración sustitutos en ensayos clínicos, sobre todo fases II y III. Es más, este tipo de determinación sirve como herramienta complementaria de información a la que pueden aportar otros biomarcadores. Un ejemplo de esto es el estudio Macro del grupo TTD. Dicho estudio es un fase III donde se randomizaban los pacientes a recibir XELOX y bevacizumab como tratamiento de inducción, seguido de un mantenimiento de XELOX y bevacizumab *versus* bevacizumab solo. Se realizaron varias enmiendas al protocolo y se realizaron dos subestudios: el primero de ellos fue la determinación de K-ras y el segundo fue la determinación de CTC antes del inicio del tratamiento, al tercer ciclo de quimioterapia y al final del mismo. Este último subestudio, sin embargo, sólo pudo

realizarse en el 38% de los pacientes, porque no estaba incluido en el diseño original del ensayo, por lo que los datos aportados de CTC no tienen la suficiente potencia estadística. De igual manera, y en relación al tema de este epígrafe, lo interesante del estudio MACRO es el análisis de un biomarcador pronóstico y de uno predictivo y de cómo su información puede ser combinada para la toma de decisiones, e incluso diseñar un cuadro de pronóstico a partir de la literatura y de los estudios con resultados existentes, como se muestra en la siguiente tabla. De esta manera, es posible estratificar aún más la población y rediseñar los tratamientos que recibirá cada grupo de pacientes.

	CTC < 3	CTC ≥ 3
K-ras WT	Buen Pronóstico	Pronóstico Medio
K-ras M	Pronóstico Medio	Mal Pronóstico

Tabla 3: Grupos pronóstico de pacientes con cáncer colorrectal avanzado estratificados según determinación de K-ras y de células tumorales circulantes (Díaz-Rubio).

Otro ejemplo de desarrollo tecnológico en cáncer de mama son los test genómicos Oncotype DX y MammaPrint respectivamente, ambos aprobados por la FDA e incluidos dentro de los procedimientos clínicos que se desarrollan para la toma de decisiones respecto al tratamiento terapéutico de esta patología. Ambos test están planteados para analizar el caso de pacientes que tengan receptores de estrógenos positivos. En el caso del MammaPrint, el objetivo es determinar el riesgo de recaída de la paciente^{64, 65} en estadios I o II. Una muestra del tumor se analiza con una batería de 70 genes y el resultado, a través de un algoritmo matemático, se resuelve en alto o bajo riesgo de recidiva. El Oncotype DX, por su parte, funciona de manera similar, aunque en este caso la batería de genes es de 21 y su objetivo es catalogar el riesgo de recurrencia a diez años del diagnóstico y el beneficio del tratamiento con quimioterapia^{66,67}. El algoritmo matemático resuelve la prueba en tres posibles resultados: alto, medio y bajo riesgo, lo que va a indicar el tratamiento a seguir, esto es, quimioterapia u hormonoterapia.

El uso de biomarcadores en estudios preclínicos es útil a la hora de establecer cuáles son los elementos principales que han de ser testados así como los modelos animales en los que se han de experimentar. Prácticamente, como señalan Fasolo y Sessa es en los ensayos clínicos donde el biomarcador va a desarrollar su potencial.

Los fase 0, que no tienen objetivos terapéuticos, los van a emplear para que se confirme el mecanismo de acción y obtener datos farmacodinámicos^{68,69}. Un ejemplo de esto es el ensayo de Kummar con ABT-888, un inhibidor de la polimerasa que permite que no se eleven los niveles de PARP y por lo tanto evita que se desarrolle resistencia a los citotóxicos y a la radiación⁷⁰. En los fase I, considerados tradicionalmente para determinar la dosis máxima tolerada, los biomarcadores han cambiado el diseño del ensayo. El objetivo es conocer la dosis del medicamento necesaria para que se inhiba la diana en estudio, teniendo en cuenta asimismo la toxicidad^{71,72}. Como ejemplo de ensayos clínicos fase I con biomarcadores y aspectos traslacionales, Fasolo y Sessa citan dos ensayos realizados con Everolimus por O'Donnell⁷³ y Tabernero⁷⁴ respectivamente, demostrando que con diferentes biomarcadores de la misma vía de señalización en diferentes tipos de muestras se obtienen diferentes dosis biológicas óptimas recomendadas. En cuanto a los fase II, a parte del estudio de las toxicidades, se plantean tres motivos por los que los biomarcadores son necesarios en el diseño del estudio: porque su identificación es necesaria para decidir si continuar hacia el fase III, porque son necesarios menos pacientes y porque permiten recopilar muestras de tejido y realizar análisis moleculares que identifiquen los mecanismos de sensibilidad y resistencia del fármaco.

Se debe considerar, que a pesar de que los biomarcadores han abierto nuevas posibilidades en la investigación, si es cierto, que existen todavía dudas, sobre los estudios de éstos en ensayos clínicos, sobre todo en fase iniciales. La polémica se desarrolló a partir del estudio de Goulart⁷⁵, que además es la base sobre la que se afianzan los críticos para justificar su postura. El autor y sus colaboradores realizaron una revisión de los abstracts remitidos a ASCO desde 1991 a 2002 y las publicaciones vinculadas a dichos abstracts. Con esta información estudiaron y analizaron el uso de los biomarcadores y su contribución en los ensayos fase I que se habían publicado. Los resultados demuestran que el desarrollo de fármacos oncológicos en comparación con otras enfermedades tiene una de las tasas más altas de fracaso. La razón principal de estos datos viene dado por la falta de modelos animales rigurosos y aunque el uso de biomarcadores en la fase I de los ensayos clínicos es atractivo debido a su potencial, no es adecuado si no se realiza una validación del mismo de manera prospectiva. Por otra

parte, se encontró que el número de ensayos clínicos de fase I que incluyen biomarcadores ha aumentado constantemente durante el período en estudio y que los que estudiaban un agente biológico o una diana molecular tenían más probabilidad de incluir un nuevo biomarcador en comparación con los ensayos basados en agentes citotóxicos. Este aumento de la utilización de biomarcadores para ensayos de agentes biológicos es comprensible, ya que la dosis óptima para agente biológico y agentes dirigidos suele ser inferior a la MTD de los citotóxicos. Otro dato a resaltar es la tendencia. La proporción de ensayos que incluye biomarcadores ha aumentado significativamente durante los 11 años de este estudio, como se muestra en la siguiente figura. En 1991, sólo el 14% de los resúmenes informó de la inclusión de biomarcadores en comparación con el 26% de los resúmenes reportados en 2002 ($P_{\text{tend}} < 0,02$). La tendencia en el tiempo sigue siendo significativamente positiva, incluso si se cambia la unidad de tiempo de 1 año a 4 años.

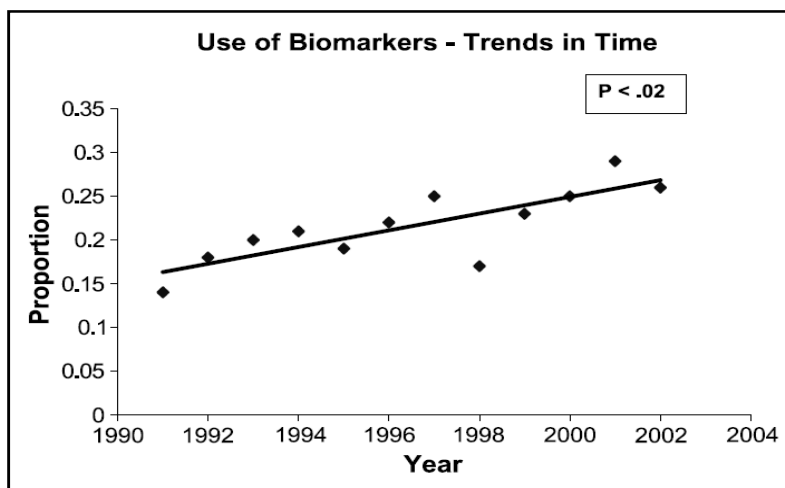


Figura 7: Gráfico de la tendencia de la inclusión de biomarcadores en estudios clínicos fase I para el periodo 1991-2002 (Goulart).

Como conclusiones, Goulart y sus colaboradores establecían que los biomarcadores se habían incluido en los ensayos clínicos aumentando su frecuencia. Por otra parte, el estudio refleja el hecho de que su contribución en relación a las dosis y a los calendarios de actuación y selección de los ensayos fase II es mínima. De la misma manera, el estudio sugiere que la toxicidad aceptable y algunas pruebas de efecto antitumoral siguen siendo los principales puntos como base de las decisiones para continuar o no con el desarrollo de los fármacos. Además, existe evidencia preliminar de que el uso de biomarcadores puede aumentar significativamente los costes de los

ensayos fase I. Un análisis realizado por los autores⁷⁶ de 18 ensayos realizados entre 1995 y 2002 demostró que el coste por paciente aumentó de 7.535 dólares en ensayos sin biomarcadores a 14.989 dólares para los ensayos que incluyeron biomarcadores en su diseño. Por lo tanto, la utilidad de los biomarcadores debe medirse teniendo en cuenta su coste, los procedimientos para su determinación y, sobre todo, la seguridad del paciente⁷⁷.

Glassman y Ratain son los autores que más fuertemente han criticado el uso de los biomarcadores en fases iniciales de los ensayos clínicos. El mismo año que se publicaba el estudio de Goulart, los autores publicaron una editorial⁷⁸ crítica respecto a esta nueva herramienta. Uno de los argumentos es la respuesta del fármaco ya que consideran que la respuesta es multifactorial, las poblaciones de pacientes son heterogéneas, los biomarcadores potenciales son innumerables y las bases científicas para el desarrollo de los mismos son todavía imperfectas. Asimismo, consideran que el uso de biomarcadores para la toma de decisiones en ensayos clínicos (incluyendo la dosis óptima y el esquema de tratamiento) deriva de una visión histórica exclusiva del desarrollo de fármacos en oncología. Esto además viene corroborado por Goulart cuando señala que el uso de biomarcadores en ensayos clínicos de fases iniciales se da casi exclusivamente en oncología respecto a otras áreas médicas (cardiología, reumatología...). Aunque Glassman y Ratain no niegan la importancia de los biomarcadores como fuente de información sobre la actividad tumoral, si son reacios a considerarlos la nueva panacea.

Este artículo creó la suficiente polémica para que Banerji escribiera una contestación⁷⁹ argumentando a favor de la inclusión de los biomarcadores en ensayos clínicos. Sus puntos clave fueron que los datos del análisis de los biomarcadores completa los datos de toxicidad y los resultados de los estudios farmacocinéticos. También destaca que a nivel económico, se puede ahorrar el hecho de no determinar biomarcadores en ensayos iniciales, pero se corre el riesgo de no tener datos farmacodinámicos que permitan caracterizar mejor el fármaco en estudio hasta el fase III, que resulta ser el momento más crítico de todo el procedimiento. Por último, los autores se refieren a lo que Glassman y Raitan denominan “acciones invasivas” en los pacientes para poder tomar muestras de tumores, justificando que se tratan de

procedimientos médicos y quirúrgicos seguros que rara vez entrañan riesgo para el paciente. Asimismo, constatan que generalmente se suelen aprovechar pruebas diagnósticas para poder extraer muestras para el estudio de biomarcadores (por ejemplo: un análisis de sangre donde se incluye la extracción de un tubo extra de 7'5 ml para determinar células tumorales circulantes).

Posteriormente, los mismos autores, en otro artículo⁸⁰, estructuran su crítica en torno a tres ejes: potencia estadística y procedimiento de validación, costes económicos y falta de datos históricos. De la misma manera, argumentan Marrer y Dieterle⁸¹ cuando destacan que en la bibliografía científica referida a biomarcadores siempre se utilizan los mismos ejemplos para justificar su uso, lo cual lleva a considerar que sólo existe un número determinado de biomarcadores que realmente han sido calificados, validados y aprobados. Por lo tanto, la pregunta es saber qué es lo que falla para que posibles biomarcadores no sean aprobados finalmente siguiendo los procedimientos establecidos por las agencias regulatorias. Asimismo, los autores consideran que los fallos en el desarrollo de biomarcadores y su vinculación con nuevos fármacos se encuentran en las primeras fases del procedimiento, lo que hace que se plantee su estudio en los ensayos clínicos en fases iniciales, ya que los resultados pueden no ser positivos. La base que se establece es que el desarrollo de un biomarcador debe de ser contemporáneo al desarrollo del fármaco. De esta manera se deja atrás de buscar un biomarcador para un fármaco ya creado, como fue el caso del Cetuximab y del K-ras en el cáncer colorrectal avanzado. Otros puntos sobre el que el artículo hace hincapié es en el de tener modelos preclínicos bien asentados, y poder tener acceso a equipos multidisciplinares que permiten el cruce y comprobación de los distintos datos derivados del fármaco y del biomarcador (estudio genómico, farmacodinámico, estadístico...).

Manteniendo las ideas de Marrer y de Dieterle, Carden y sus colaboradores⁸² consideran imprescindible mantener y desarrollar el estudio de biomarcadores y su relación con los fármacos. Otra idea que desarrollan a partir del artículo anterior es la de iniciar los ensayos clínicos fase I con unos criterios establecidos sobre el tipo de población, de ahí la importancia de la información epidemiológica recogida en los estudios de screening y en las campañas de prevención. También consideran necesario

establecer que en este tipo de ensayos, lo que priman son los estudios farmacodinámicos de la droga en estudio y el establecimiento de modelos analíticos robustos para obtener resultados fiables. Nuevamente, se concluye el artículo, como tantos otros, con la necesidad de revisar la metodología tradicional de los ensayos clínicos, así como sus objetivos, ya que queda claro que los biomarcadores, al formar parte de los nuevos procesos de desarrollo de fármacos, deben estar implicados en los mismos.

Independientemente de los escépticos o de los creyentes, queda claro que los biomarcadores se han abierto camino en la investigación médica, sobre todo desde el momento en el que ha cambiado el principio metodológico hacia una traslación de conocimientos del laboratorio a la clínica y viceversa. Recordando la idea del puente de Chabner, los biomarcadores y los ensayos clínicos van a ser los pilares de esta nueva investigación: los primeros van a ser la representación de la investigación básica que van a permitir el desarrollo de nuevos fármacos que serán usados en la práctica a través de los ensayos, máxima representación de la investigación clínica. Obviamente, la importancia de los biomarcadores ha ido aumentando. Su uso en los ensayos clínicos ha demostrado ser una herramienta eficaz para poder recabar información adicional y poder estratificar la población para adecuar las terapias a las necesidades y beneficiarios reales. De esta manera, no sólo se han aprobado fármacos para distintas patologías, sino que además se han modificado los procedimientos terapéuticos de diagnóstico y pronóstico. Es más, la determinación de los mismos ha obligado también al desarrollo técnico y tecnológico para su estudio y determinación. Los biomarcadores han ido adquiriendo tal importancia en la investigación oncológica que sus propias características los han transformado en criterios de valoración y de inclusión en los ensayos clínicos, sobre todo en fases iniciales⁸³, en el desarrollo de los fármacos^{84, 85} y en la toma de decisiones terapéuticas⁸⁶.

I.1.3. El ensayo clínico: un nuevo planteamiento

Como se ha visto anteriormente, el ensayo clínico es la última fase de la Investigación Traslacional y es el punto donde convergen investigadores preclínicos y clínicos a partir del trabajo realizado por los investigadores básicos. Esto no significa que antes del desarrollo de esta metodología científica, no existieran ensayos clínicos. Es más, gracias a la existencia de una tradición previa, ha sido posible cambiar el estándar de investigación clásico hacia un modelo más eficiente. Es necesario destacar también, que los ensayos clínicos tienen unas características propias que los definen y los delimitan, así como una serie de procedimientos, objetivos y metas que los concretan.

Como se ha comentado anteriormente, el descubrimiento del Genoma, el estudio del Kinoma y el desarrollo de la biología molecular han obligado a cambiar el diseño de los ensayos ante las nuevas necesidades de la investigación. Por una parte, el conocimiento cada vez más amplio de los tumores, por otra, la necesidad de usar de manera eficiente los fármacos en pacientes que realmente van a beneficiarse de ellos y la introducción de dianas moleculares, han modificado el diseño de los estudios. Estos cambios no se produjeron inmediatamente, sino que fue un proceso paulatino en el que los investigadores clínicos fueron los primeros en hacer eco de las necesidades reales. Ya en los años 90 del siglo XX se planteaban varios problemas en el ámbito oncológico: por una parte, la quimioterapia tradicional no era suficiente para poder tratar los distintos tumores y asegurar a los pacientes no sólo tratamientos óptimos a su enfermedad, sino también mantener su calidad de vida; por otra parte, se empezaban a desarrollar una nueva generación de fármacos antineoplásicos cuyo mecanismo de acción era totalmente diferente al de la quimioterapia y por último, los costes económicos que se generaban eran excesivamente altos para los beneficios que se obtenían.

Sin embargo, los cambios metodológicos que se han ido realizando en los ensayos clínicos, no sólo se producen por el desarrollo del conocimiento de la biología molecular y la presencia de nuevas drogas. En 2008, se publicaba un artículo de Ratain⁸⁷ en el que se establecía la necesidad de cambiar el diseño de los ensayos en oncología. Lo interesante de este artículo, sin embargo, es el análisis de los motivos

que llevan a la “revolución” y al nuevo planteamiento en los estudios clínicos. Lo primero que destaca el autor es la diferente evolución que ha tenido la oncología respecto a otras especialidades médicas como la cardiología o la reumatología: esto viene dado por las características de la propia enfermedad. Por otra parte, se consideran también otros puntos como las pocas alternativas en cuanto a biomarcadores, dianas terapéuticas y otros fármacos en el pasado; la aceptación y asunción tanto por parte de los oncólogos como de los pacientes de la toxicidad o, incluso, la aceptación de los diseños del ensayo fase II que identifican futuros fármacos adecuados pero que no sirven para predecir el éxito de un futuro fase III. Ya Kerr⁸⁸, antes incluso de la publicación del artículo de Ratain, destacaba la necesidad de cambiar la metodología para hacer frente a estos problemas, centrándose sobre todo en el enfoque que debían tener los ensayos fase I en lo relativo a la dosis del fármaco, ya que la metodología empleada para los citotóxicos no era la adecuada para los citostáticos o las nuevas moléculas, a parte de la necesidad de buscar mecanismos que aportarán suficiente información para tomar decisiones sobre el desarrollo o no del fármaco. De esta manera, se inicia el proceso del cambio en el diseño de los ensayos clínicos.

Los nuevos fármacos que se empiezan a usar en la práctica médica, al no tener los mismos objetivos ni los mismos mecanismos de acción que la quimioterapia tradicional, precisan de modelizaciones y objetivos distintos. Díaz-Rubio⁸⁹ estudia y perfila los esquemas de ensayos clínicos desde un punto de vista clásico y traslacional diferenciando en el campo de la oncología las características de cada uno de ellos, como se ve en la figura 8 y la tabla 6, presentadas a continuación.

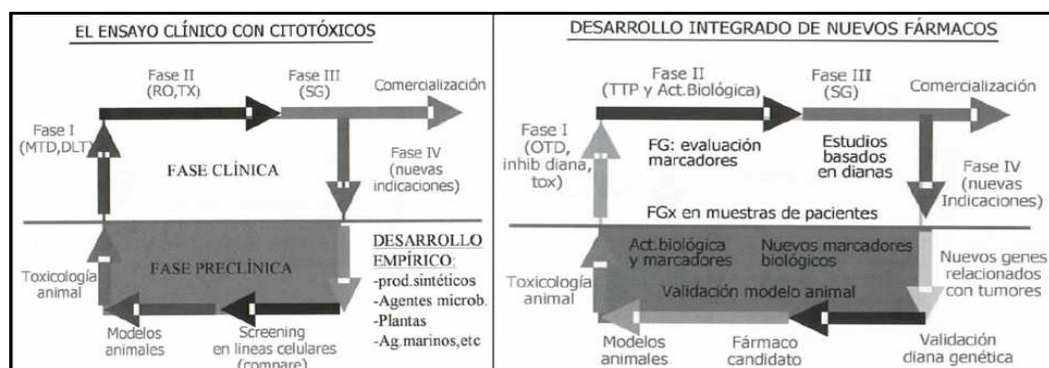


Figura 8: Comparación de los esquemas de los componentes de los ensayos clínicos clásicos y traslacionales (Díaz-Rubio).

	OBJETIVOS DEL ENSAYO CLÍNICO CON CITOTÓXICOS (CLÁSICO)	OBJETIVOS DEL ENSAYO CLÍNICO CON CITOSTÁTICOS (TRASLACIONAL)
Fase I	Máxima Dosis Tolerable	Dosis Terapéutica Óptima
	Toxicidad Limitante de Dosis	Inhibición Diana Molecular
		Perfil de Toxicidad
Fase II	Porcentaje de respuestas	Actividad biológica
	Datos de toxicidad	Tiempo a la Progresión
Fase III	Eficacia vs Estándar	Beneficio en Supervivencia
	SG, SLE, TTP	EE, TTP, QoL, SG, SLE
Fase IV	Nuevas Indicaciones	Nuevas Indicaciones
	Comercialización	Nuevos genes
		Comercialización

Tabla 4: Comparación de los objetivos de los ensayos clínicos clásicos y traslacionales (Elaboración propia a partir de Díaz-Rubio).

Lo primero que cambia de cada tipo de ensayo son los objetivos finales del estudio. Como se puede comprobar por la tabla anterior, el incluir un citostático implica que ya no se busca la MDT sino la Dosis Terapéutica Óptima (en adelante DTO), que puede cambiar porque el objetivo del fármaco no es destruir la célula tumoral sino eliminar su proliferación evitando su alimentación. Los estudios de farmacodinámica y farmacocinética que se incluyen en los estudios fase I sirven además para establecer los mecanismos de inhibición de la diana molecular para la cual se estudia el fármaco. Es por eso que en el caso de los ensayos clínicos de carácter traslacional, el concepto de TLD no resulta tan importante como en el caso de los citotóxicos, puesto que como señala el autor *“el objetivo pasa a ser la DTO con la menor toxicidad teniendo en cuenta que serán administrados de forma crónica”*. Por último es importante destacar que mientras los fase I clásicos se centraban en el establecimiento de la dosis, los traslacionales permiten además evaluar las toxicidades de los fármacos en estudio y crear el perfil de toxicidad que serán críticos a la hora de continuar con las siguientes fases de los estudios.

De esa manera, cuando se plantea el fase II, ya no se trata de evaluar la toxicidad y la eficacia (medido como porcentaje de respuestas), sino la actividad biológica del fármaco y tiempo hasta la progresión. Es más, si el fármaco en estudio demuestra una clara evidencia de actividad es posible pasar del ensayo fase I al fase III. Sin embargo, los ensayos fase II siguen siendo imprescindibles porque permiten

seleccionar los fármacos que seguirán en el fase III; por otra parte además, permiten modificar las dosis de los agentes terapéuticos; y por último y no menos importante, con unos criterios de selección adecuados, basados generalmente en biomarcadores, se puede estratificar la población a la cual realmente beneficiaría el fármaco lo que permite además ahorrar costes, no sólo económicos a las autoridades, sino también de calidad de vida y de toxicidad a los pacientes.

Por último, quizás los que menos modificaciones sufren respecto a sus antecesores, son los fases III y IV. En el primer caso, ya no se trata sólo de demostrar de la eficacia del fármaco versus el estándar establecido, sino que además se trata de estudiar y de recopilar información sobre el beneficio en la supervivencia. Para ello, no sólo se utilizarán los endpoints tradicionales como la SG, la SLE o el TTP, sino que se completarán con otros indicadores, como la EE o la QoL de los pacientes. Se debe considerar además que en este caso, si se ha realizado anteriormente un ensayo fase II adecuado, es posible disponer de datos de los biomarcadores seleccionados anteriormente, de tal manera que sea posible dirigir el ensayo hacia una cohorte poblacional con determinadas características genéticas (Ejemplo: en cáncer de colon avanzado el K-ras nativo puede servir como discriminante del tratamiento con anti EGFR). Esto permite una mejor selección y una mayor especificidad de la población de estudio, lo que no deja de beneficiar a largo plazo a los agentes involucrados en el desarrollo del estudio clínico ya que permite por una parte ahorrar costes, controlar la gestión del ensayo en sí y ofertar el estudio exclusivamente a los pacientes que pueden beneficiarse del fármaco.

Díaz-Rubio destaca que la diferencia entre los objetivos entre los ensayos clásicos con citotóxicos y los traslacionales con citostáticos es que difieren en la meta final del mismo, aunque su procedimiento sea similar y mantengan un ciclo que se retroalimenta. Mientras que los primeros pretenden aportar datos sobre la destrucción de células tumorales, los segundos se centran en controlar la proliferación celular. Es por ello que ya no sólo es necesario cambiar los objetivos, sino también su diseño y las herramientas para poder evaluarlos. Es más, el autor subraya como, a pesar de que la Investigación Traslacional, desde un punto de vista metodológico se iba incorporando a los centros (primeros años del siglo XXI), rápidamente se

empezaron a aplicar conocimientos de biología molecular y los ensayos clínicos empezaron a modificar su estructura^{90,91,92,93}, sobre todo en lo que a fase I se refiere. En los últimos años, cada vez se ha hecho más necesario establecer nuevos planteamientos para el desarrollo de ensayos clínicos, implicando no sólo el aspecto científico, sanitario y económico son también el normativo.

Aunque en la actualidad, se mantiene el diseño presentado por Díaz-Rubio, existen nuevas tendencias en el diseño de los ensayos para que sean cada vez más eficientes y eficaces. En este sentido, es necesario destacar el artículo de Verweij⁹⁴, sobre todo en lo referente a la finalidad de los ensayos. Como explica el autor, es necesario modificar el diseño de los ensayos para que no exista un desembolso económico excesivo. El objetivo último realmente es saber desde fases tempranas cuales son las drogas que van a resultar adecuadas a según qué pacientes. De esta manera, el autor propone un cambio en la metodología del ensayo clínico, centrando la atención sobre todo en los ensayos fases I y II, quedando la estructura de la investigación clínica con el modelo de la “Cápsula Apollo”.

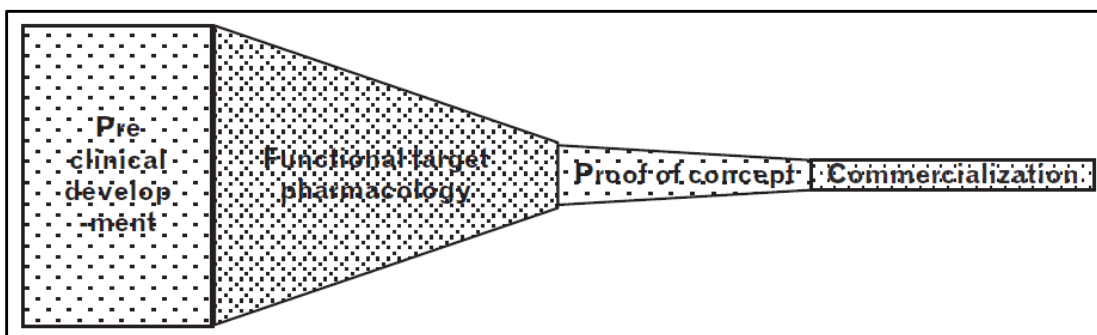


Figura 9: Esquema de estudios clínicos y de su distribución ponderada (Verweij).

El primer punto fundamental dentro de este nuevo modelo es el desarrollo preclínico de los fármacos. Queda claro, que en la actualidad, este procedimiento es estándar y que cualquier droga, antes de ser testada mediante ensayo clínico, ha pasado por los procedimientos de estudio preclínicos, lo que permite tener información, entre otras cosas, del mecanismo de acción. Sin embargo, el autor considera necesario refinar este tipo de investigación mediante el uso de biomarcadores, cuya información complete la aportada por el mecanismo de acción antes de que entren en ensayo fase I. El nuevo paradigma propuesto por Verweij basado en la funcionalidad del fármaco y de los biomarcadores permite que los estudios clínicos ya no tengan que dividirse en fases I,

II, III y IV, sino en “estudio farmacológico funcional de la droga”, “pruebas de concepto” y “comercialización”. Teniendo en cuenta la necesidad de acelerar los procesos de aprobación para nuevos fármacos, el modelo de la “Capsula Apolo” puede ser una solución. Aunque todavía se necesitan estudios clínicos clásicos para nuevas dianas terapéuticas o para combinaciones de agentes, el registro de nuevos medicamentos podría llevarse a cabo de una manera más ágil si a partir de la teoría de Verweij, se cumplieran los siguientes criterios:

- Información y los datos aportados por los estudios preclínicos.
- Disponibilidad de un biomarcador predictivo que permita la selección de los pacientes reales en los primeros estudios de farmacología.
- Respuesta al tratamiento.
- Ningún problema de seguridad importante.

Asimismo, y dadas las nuevas investigaciones de otras especialidades médicas, sería interesante incluir en este esquema la denominada respuesta patológica⁹⁵ que complementa la respuesta clínica al tratamiento aportando más información sobre la droga en estudio.

Y es que cada vez queda más claro, que entre los avances de la biología molecular y el cambio en el paradigma de la investigación, la oncología médica ha evolucionado de la medicina general a la medicina personalizada. Actualmente, todavía se está en pleno proceso de cambio, aunque sin lugar a dudas, el uso de biomarcadores está acelerándolo permitiendo el desarrollo y el cambio de los ensayos clínicos tradicionales. Esto sin embargo no va a hacer que los procedimientos de screening, diagnóstico y tratamiento dejen de existir, sino que por el contrario, al igual que los ensayos y los estudios clínicos, se van a modificar y readaptar a los nuevos descubrimientos. En ese sentido, es muy interesante el artículo de Maitland y Schilsky⁹⁶ en el que se describe la situación actual, la del proceso del cambio o transición. Tomando como ejemplo el cáncer de mama, los autores estructuran en tres fases (oncología clásica, de transición y personalizada) los cambios que se han producido en el screening, diagnóstico, tratamiento, estadiaje, evaluación y ensayos clínicos.

	POPULATION ONCOLOGY	TRANSITION	PERSONALIZED ONCOLOGY
Screening	Population-wide risk reduction	Population-wide approaches modified for at-risk subpopulations	Individualized risk estimation and programs adapted to individual risk
Diagnosis	Organ-of-origin-/histology-based	Organ of origin, histology, and some molecular markers	Primarily molecular marker-based
Staging	Anatomic extent of disease	Anatomic extent with some molecular risk profiling	Primarily molecular risk-based
Treatment determination	Typically organ-of-origin- and stage-based	Organ-of-origin- and stage-based with some implementation of molecular markers	Primarily molecular marker-based
Assessment intervals	Based on clinical evaluation/examination findings	Based on routine interval imaging	Early, frequent serial assessments by imaging, circulating tumor cells, and other marker assessments
Early phase clinical trials	Oriented to maximum tolerated dose	Oriented to "optimum biologic dose"	Determine range of tolerable and active doses
Mid-phase clinical trials	Histology and prior treatment-based eligibility; typically single-arm, noncomparator trials	Histology and prior treatment-based eligibility; some marker-based screening; some randomized controlled trials	Some trials, histology, and prior treatment-based eligibility with rapid, serial assessments; many with eligibility restricted to tumor marker subsets

Tabla 5: Comparación de los cambios producidos en la metodología de investigación en cáncer de mama (Maitland y Schilsky).

Como explican los autores, en el tratamiento del cáncer de mama se han realizado grandes avances en los últimos treinta años y sirve de ejemplo para otros tumores de cómo se plantea el futuro. De esta manera, se ha pasado de una oncología clásica a una de transición, donde se seleccionan, a partir de biomarcadores, subgrupos de población que recibirán un tratamiento u otro. La oncología personalizada es el futuro, donde los tratamientos serán estructurados en función del estudio genético de cada individuo, permitiendo realmente discernir todas las posibles combinaciones de tratamientos. Todo esto sin embargo, requiere una continua evolución de la metodología de los estudios clínicos y un cambio en los procedimientos de aprobación de los fármacos y técnicas diagnósticas para poder ofertar en el menor tiempo posible un tratamiento eficaz al paciente.

Queda claro, por lo tanto, que la Investigación Traslacional como nueva metodología científica va a modificar principalmente los ensayos fase I y fase II, que son los que pasan a ser críticos para el procedimiento de aprobación de un fármaco, sobre todo desde un punto de vista económico y organizativo. Si esas fases no dan resultados positivos, no se sigue con el proceso y no se plantea la posibilidad de un fase III. En este sentido, los ensayos fase I, tradicionalmente de poca relevancia y básicos en cuanto a su diseño y estructura, han adquirido una importancia y pertinencia importantísimas. Ya en pleno proceso de cambio (primeros años del s. XXI), Parulaker y

Eisenhauer⁹⁷ establecieron que los ensayos fase I debían modificar sus endpoints en el caso de usar y testar dianas terapéuticas no citotóxicas. Esta fue la conclusión principal del estudio que realizaron en el que analizaron 60 ensayos fase I con este tipo de agentes. Con este estudio se comprobó que aunque la toxicidad no dejaba de ser importante en los estudios fase I, otros aspectos eran igualmente pertinentes, sobre todo los resultados farmacocinéticos, y el uso de biomarcadores. Esta información obtenida en los fase I, en el fondo se utilizaba como “background” a la hora del diseño, estructura y puesta en marcha de la siguiente fase de los estudios clínicos, lo que no deja de ser una ventaja, puesto que cuanto más información se tenga en este sentido, mejor diseño y mejor desarrollo del futuro ensayo.

Posteriormente, el grupo de investigación del MDICT (Methodology for the Development of Innovative CancerTherapies) publicó una serie de recomendaciones⁹⁸, basadas en el estudio anteriormente descrito de las dos investigadoras americanas y en el análisis de varios ensayos clínicos publicados. En este sentido, el grupo de investigación se centró en verificar y establecer cuáles son los endpoints adecuados en los ensayos fase I, teniendo en cuenta que en el momento actual, la oncología es de transición, como establecieron Maitland y Schilsky. Las conclusiones del grupo fueron las siguientes:

- La dosis del fármaco se establecerá a partir de datos de toxicidad y de farmacocinética realizados durante el ensayo.
- Obtención de muestras tumorales para estudios moleculares.
- Es deseable incluir en el ensayos estudio de biomarcadores y evaluación de respuesta a través de técnicas de imagen, aunque la interpretación de estos resultados deberá ser tomada con precaución y, en todo caso, ser reevaluada en un futuro ensayo fase II.
- Verificación de la actividad antitumoral del fármaco y su relación con la dosis administrada, así como con posibles biomarcadores.
- En caso necesario, ampliar las cohortes de estudio e incluir estudios de farmacodinámica.

Y es que como aclara LoRusso^{99,100}, es necesario cambiar los principios metodológicos y la estructura de los ensayos clínicos que llevan vigentes desde la década de los años 70 del siglo XX. A nivel práctico, según los autores, es necesario remodelar y refinar los procedimientos clínicos que permiten la aprobación de nuevos

fármacos ante la ingente cantidad de drogas que se investigan a tal fin: tal y como señalan los autores, más de 900 fármacos están bajo investigación a través de unos 6000 ensayos clínicos. De esta manera, es necesario establecer nuevos planteamientos para los ensayos clínicos, como se muestra en la siguiente tabla.

Ensayo	Objetivos
Fase I	Dosis
	Toxicidades (clásicas y nuevas)
	Biomarcadores
	Información preclínica
	Subgrupos poblacionales
Fase II	Dosis
	Seguridad
	Eficacia
	Subpoblación seleccionada
	Selección de endpoints
	Randomización
	Toma de decisiones para fase III
Fase III	Racionalización de recursos
	Obtención de aprobación
	Endpoints específicos

Tabla 6: Objetivos por cada fase de ensayo clínico (Elaboración propia a partir de LoRusso).

Asimismo, LoRusso establece la necesidad de que todos estos cambios se realicen dentro de un macrosistema como es el sistema sanitario de cada país que también evolucione contemporáneamente y los facilite e implemente. Ello supone, no sólo un cambio a nivel metodológico sino la revisión de principios legales, estructuras organizativas, reajustes presupuestarios y de carácter económico, entre otros.

Sin embargo, todos estos cambios que se han ido desarrollando, sobre todo en las etapas iniciales de los ensayos, han refinado la metodología del ensayo clínico, aunque no han eliminado el problema de base. Y es que los datos analizados por varios autores^{101,102,103} demuestran que de las drogas que inician la evaluación por ensayos de la FDA sólo el 5% reciben la aprobación final como nuevos fármacos. Y ya no se trata sólo de que la mayor parte de las drogas fracasen o que el paradigma científico sea obsoleto, sino que además se trata de un problema económico importante, ya que se debe tener en consideración el dinero y el tiempo invertidos en el proceso de aprobación así como los pacientes a los cuales no beneficia la droga en estudio. Se ha llegado incluso a considerar que la investigación clínica se encuentra estancada ante

esta situación. El objetivo principal en este caso, por lo tanto, ya no se centra tanto en la acción del medicamento en el paciente, sino, si realmente la droga es efectiva y si merece la pena y beneficiará a un posible paciente en el futuro, considerando que ello conlleva una media de entre 15 y 20 años y varios millones de dólares¹⁰⁴, en el caso americano. Esta situación cambia en 2006 cuando la FDA, junto con el NCI y varias empresas farmacéuticas crea la Investigational New Drug que permite el estudio piloto de nuevas drogas en microdosis a pequeños grupos de pacientes sin intención terapéutica. Como se establece en el artículo de Kinders¹⁰⁵, los objetivos de este tipo de estudio son la evaluación de análogos para la selección de la droga; el establecimiento y modulación de una diana molecular en un tumor in vivo, el estudio mediante imagen de la muestra de tejido y de la diana molecular así como de la farmacocinética del fármaco.

Para lograr esto, el diseño del ensayo debe incluir estudio de farmacodinámica cuyos resultados van a permitir decisiones más racionales sobre el desarrollo de fármacos. Ello no excluye que para la evaluación final no sean necesarios los estudios de seguridad, eficacia y toxicidad de los ensayos tradicionales. Queda claro, entonces, que las metas de los ensayos fase 0 son la selección de drogas que resultarán exitosas en las siguientes fases y demostrar con una prueba de concepto que estos futuros fármacos son adecuados para el tratamiento oncológico. La finalidad no deja de ser instrumental: eliminar las drogas que fallarán a largo plazo, evitando grandes desembolsos económicos y reclutamiento de pacientes que no obtendrán ningún beneficio. Desde el punto de vista ético, se puede pensar que este tipo de ensayos no es adecuado ya que los pacientes no obtendrán un beneficio clínico de ello al tratarse de microdosis, aunque justamente por ello, la monitorización y el cuidado médico que reciben es mucho más personal y detallista. Como ejemplo, los autores analizan el primer fase 0 que se ha desarrollado, el ABT-888, y que ha permitido demostrar la validez del fármaco, entrando este en el proceso general de aprobación establecido por la FDA. Este ensayo ha permitido sacar varias conclusiones. Entre ellas destacan la posibilidad de obtener muestras de tejido tumoral y de sangre, sobre todo si ya se ha analizado la farmacocinética y la farmacodinámica en estudios preclínicos, la verificación de la actividad de la droga en desarrollo, permitiendo incluso la posibilidad

de obtener biomarcadores, y finalmente, la aceptación por parte de los pacientes, que participaron de manera altruista, aún sabiendo que no obtendrían ningún beneficio clínico para su enfermedad.

La FDA no es la única que ha actuado en este sentido, también la EMEA ha desarrollado una serie de puntos para la evaluación temprana de fármacos. En este caso, ha modificado en parte los requisitos establecidos para los estudios preclínicos y ha establecido una serie de objetivos para los recién creados fase 0. En este caso específico, la agencia europea ha establecido los estudios de microdosis para evaluar la farmacodinámica en plasma de humanos de nuevas drogas así como el perfil y las propiedades de la misma. Además, respecto a la agencia americana ha creado un panel específico para medir la toxicidad que pueda generarse, así como las técnicas que deben emplearse para analizar los resultados (PET, AMS...).

Sin embargo, la implantación y la puesta en marcha de los ensayos fase 0 no implica que sea la solución final. Marchetti y Schellens¹⁰⁶ analizan a partir de las directrices de las agencias americana y europea las ventajas y desventajas de este tipo de ensayos.

Ventajas	Desventajas
Acorta tiempos para iniciar la evaluación del fármaco	No existe beneficio clínico
Confirma datos de farmacocinética y farmacodinámica	Dificultad para reclutar pacientes
Bajas toxicidades dadas por bajas dosis	Dificultad para la obtención de muestras (sin beneficio clínico)
Selecciona drogas	Planteamientos distintos en EMEA y FDA
Reduce costes	Uso de técnicas de evaluación no disponibles para todos
Estudio de múltiples objetivos	Múltiples diseños del ensayo

Tabla 7: Comparación de las ventajas y desventajas de los ensayos Fase 0 (Elaboración propia a partir de Marchetti y Schellens)

Como se puede comprobar en el último punto de la tabla anterior, el fase 0 es un ensayo lo suficientemente flexible para focalizar el estudio en uno o dos objetivos, no existiendo tantas restricciones como en el resto de fases. En el fondo, no deja de ser una desventaja también, pues un diseño erróneo o no ajustado al objetivo seleccionado hace que el ensayo fracase.

Es importante recalcar que el ensayo fase 0 no sustituye en ningún momento el fase I, que sigue siendo obligatorio para poder determinar la dosis del fármaco. El

objetivo principal de ensayos de fase 0 es aportar información sobre el agente en estudio para ayudar en el posterior diseño y desarrollo. Sin embargo, debe de quedar claro, que aunque existan puntos comunes, el diseño de los ensayos de fase 0 difiere en varios aspectos del fase I, ya sea tradicional o ampliado, con características anteriormente descritas, como se puede ver en la siguiente tabla.

Sin embargo, no son sólo los investigadores los que se benefician de este tipo de ensayo. Desde el punto de vista de la industria, los ensayos fase 0 son el punto clave de las drogas que investigan. El hecho de que la FDA permitiera el uso de este tipo de estudios abre una nueva puerta para las distintas empresas farmacéuticas ya que la información derivada de estos ensayos es vital para ellos. Se debe considerar como destacan Eliopoulos y colaboradores¹⁰⁷ que los costes en los que se llega a incurrir en todo el proceso de aprobación de un nuevo fármaco oscilan entre 800 millones de dólares y 1'8 billones. Considerando la visión de la industria, este tipo de ensayos permite una serie de puntos positivos que les permite flexibilizar la inversión y llegado el momento evitar pérdidas cuantiosas, no sólo de carácter económico, sino también a nivel tiempo, recursos materiales y humanos y estratégico.

La MDICT establece una serie de recomendaciones¹⁰⁸ en relación a este tipo de ensayos dispuestas en torno a cinco apartados.

Área	Recomendaciones
Definición de estudios fase 0	Sin intención terapéutica, con pocos sujetos y microdosis de la droga en estudio
Mejora de la eficiencia y éxitos de futuros estudios	Establecer un filtro anterior al procedimiento tradicional con el fin de obtener información que permita tomar decisiones sobre el ulterior desarrollo de nuevos fármacos.
Participación de pacientes	En principio es posible el reclutamiento, basándose en los datos de los primeros estudios de este tipo. Sin embargo, al no haber intención terapéutica, se depende del “altruismo” del paciente.
Costes	Financiación a través de fondos de investigación o subvencionados por la industria farmacéutica.
Uso de farmacodinámica como endpoint	Permite comprobar si el nuevo fármaco actúa sobre el tumor. Es la base del algoritmo de toma de decisiones sobre los estudios fase 0. Completar los datos farmacocinéticos.

Tabla 8: Recomendaciones de la MDICT sobre los ensayos Fase 0 (Elaboración propia a partir de Kumar)

Las recomendaciones de la MDICT han sido clave, sobre todo en cuanto a la definición de ensayo fase 0 se refiere. La variedad de objetivos y planteamientos de estos estudios puede llegar a dificultar su concepto, así como confundirlos con los

llamados fase I tempranos, donde el objetivo no sólo es establecer la dosis del fármaco y su toxicidad sino incluir información complementaria como análisis farmacodinámico y farmacocinético, biomarcadores... En este sentido es muy interesante el estudio que realizan Doroshov y Kummar¹⁰⁹. Los autores analizaron los ensayos fase 0 que se estaban llevando a cabo desde 2007 hasta 2009, ascendiendo su número hasta 25. Tras un estudio pormenorizado de su diseño, se concluyó que la mayor parte de ellos tenían como objetivo primario la evaluación de la farmacocinética del agente, mientras que sólo una clara minoría estudiaban los efectos de la farmacodinámica. Asimismo, es interesante destacar que casi todos incluían como endpoint secundario datos de toxicidad y seguridad. De esta revisión se concluye que, a pesar de la aparente aceptación de los ensayos fase 0, la praxis de los mismos está todavía en fase de desarrollo, ya que el término y su concepto no están claramente definidos y aceptados por la comunidad científica. De todas maneras, este tipo de estudios tiene ante sí un largo camino todavía por recorrer, ya no sólo como una herramienta para la toma de decisiones, sino que de su desarrollo, se podrán beneficiar otras áreas de la oncología, como es la oncología pediátrica o la prevención y la salud pública¹¹⁰.

En este sentido, la Investigación Traslacional ha sido crítica, ya que sin el cambio en el planteamiento y la mentalidad científicos, hubiera sido más complicado que todos estos cambios se hubieran producido tan rápidamente en la metodología del ensayo clínico. Tomando como punto de referencia el puente de Chabner, los últimos pasos para acercar la investigación clínica y básica se cristalizan en los ensayos clínicos. Sin embargo, entre los estudios preclínicos y los ensayos, sigue existiendo una distancia difícil de salvar, siendo este el obstáculo más complicado a la hora de poder establecer una línea continua bidireccional entre las investigaciones básica y clínica.

A tal fin, los investigadores, las instituciones y la industria farmacéutica han colaborado entre sí para poder rodear, saltar o, incluso, eliminar dicho escollo. Los pasos se pueden condensar en tres partes. Una primera destinada a los ensayos fase I, con la intención de obtener no sólo la dosis óptima de tratamiento y datos de toxicidad, sino también identificar características moleculares específicas para que en las siguientes fases se pueda seleccionar mejor la población. Incluso, se plantea medir respuestas al tratamiento como fuente de información para saber si una droga debe

seguir un ulterior desarrollo o se puede considerar un fracaso. También se han modificado las estrategias en el caso de los ensayos fase II, con la intención de poder efectivamente comprobar el beneficio de los fármacos en poblaciones seleccionadas. De esta manera, cuando se llega al fase III, no será necesario el reclutamiento de un número ingente de pacientes. Asimismo, entran a formar parte de la ecuación otros endpoints distintos a los tradicionales, tales como la calidad de vida, tiempo hasta la progresión, tasa de respuesta... Otro intento para verificar la adecuación de una droga son los nuevos ensayos fase 0, como un primer estudio en seres humanos para probar el nuevo fármaco. Se trata de un tipo de ensayo peculiar, porque a diferencia de los tradicionales, con o sin modificaciones, no tiene intención terapéutica. En este caso, se trata de poder verificar y estudiar datos de farmacocinética y valores de farmacodinámica antes de iniciar el fase I. La utilidad final del fase 0, es quizás la menos científica respecto a las otras fases de ensayo: al fin y al cabo se trata de verificar que una droga cumple todos los requisitos básicos para no fallar durante el resto de ensayos en el proceso de aprobación. En el fondo se trata de no gastar inútilmente dinero, tiempo, recursos y hacer pasar a los pacientes por un tratamiento que no les beneficiará.

Como se puede comprobar por la siguiente figura, a pesar de haber transcurrido poco tiempo desde la implantación de los fase 0, queda claro, que por su capacidad de unión entre estudios preclínicos y ensayos clásicos, son los que mejor representan la idea de Investigación Traslacional, intentando aproximar de una manera eficiente y eficaz para todos los agentes involucrados en la investigación oncológica, las dos orillas y buscando en todo momento el beneficio del paciente.

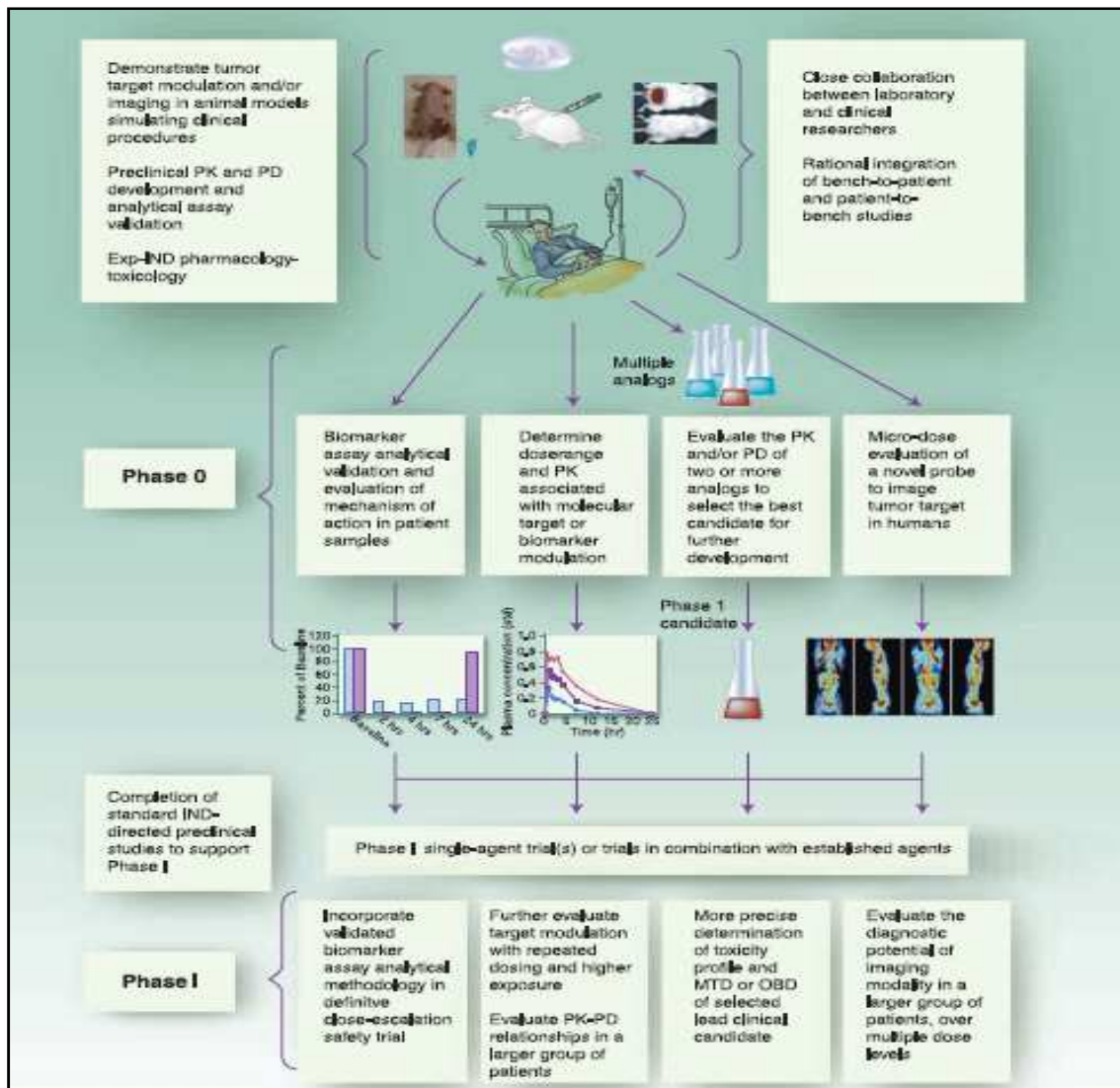


Figura 10: Los ensayos fase 0 como nexo de unión entre los estudios preclínicos y los ensayos tradicionales (Murgo et al).

I.4. Las redes de investigación y los grupos cooperativos: nuevos agentes

La Investigación Traslacional no sólo ha modificado el paradigma y la metodología científica, además de crear nuevas herramientas y nuevos planteamientos como se ha comprobado en los epígrafes anteriores, sino que ha obligado a readaptar a los actores que desarrollan este tipo de investigación. Los verdaderos protagonistas de este nuevo concepto van a ser los grupos cooperativos y las redes de investigación.

Los grupos cooperativos son definidos por la Sociedad Española de Oncología Médica como “organizaciones sin ánimo de lucro con carácter multidisciplinar, constituidas por oncólogos médicos y otros especialistas en cáncer”¹¹¹. Por otra parte,

el informe de dicha institución considera que su objetivo primario y principal es fomentar la investigación académica independiente aplicada a una o varias patologías, en función de su ámbito de aplicación. Derivado de este primer punto, se desarrollan otros, como son el perfeccionamiento de protocolos terapéuticos y guías de actuación para atender las necesidades de los pacientes y la difusión de la información y el conocimiento científico a través de la docencia y la formación continuada. Se debe considerar, sin embargo, que la existencia de grupos cooperativos en investigación médica es anterior al desarrollo de la Investigación Traslacional, a pesar de que ha sido gracias a esta que algunos de ellos se han terminado de consolidar.

En Estados Unidos, los grupos cooperativos surgen a partir de la segunda guerra mundial y tienen sus antecedentes en el plan Farington para bibliotecas universitarias del año 1939, cuando dichas instituciones se unieron con el objetivo de poder adquirir y compartir recursos de información. De esta manera, y a partir de 1945, se empezaron a crear distintos grupos cooperativos de carácter clínico para poder hacer frente a las necesidades médicas en la segunda postguerra, sobre todo en enfermedades que empezaban a despuntar, como el cáncer. El punto de inflexión fue en 1955, cuando el Instituto Nacional de Cáncer americano creó el Programa de Grupos Cooperativos tras la obtención del visto bueno del Congreso para aumentar la financiación de estudios de quimioterapia para cáncer¹¹². El Congreso asignó inicialmente cinco millones de dólares para que el NCI estableciera el Centro Nacional de Servicio de Quimioterapia (*Chemotherapy National Service Center*). El objetivo del programa, al que poco a poco fueron sumándose distintos grupos, fue estudiar y desarrollar nuevas terapias contra el cáncer como parte del programa de creación de fármacos del NCI. Asimismo, con el paso de los años y los avances científicos, no sólo se fueron añadiendo grupos cooperativos, incluyendo canadienses y europeos, sino que se fueron creando cada vez más servicios, entre ellos uno de sus actuales programas estrella, el de ensayos clínicos. Esta plataforma recopila toda la información de estudios de medicamentos en Estados Unidos y demás países con el fin de ofertarlos a los pacientes a través de una base de datos pública (clinicaltrials.gov)¹¹³. En la misma, no sólo se recopila información de carácter científico y metodológico, sino además, los datos de contacto para participar y otro tipo de información útil para

los usuarios. En un principio, cada especialidad médica tenía su propio repertorio con la información, aunque gracias a las tecnologías de la información y al desarrollo de internet, se unificaron en una única base de datos, totalmente, automatizada, actualizada y normalizada.

Otros programas patrocinados, financiados y promovidos por el NCI coordinan proyectos de investigación que se realizan en universidades, hospitales, fundaciones de investigación e instituciones de Estados Unidos y de Canadá y Europa, a través de subvenciones y convenios de cooperación. Por otra parte, coordina y colabora en las investigaciones sobre el cáncer realizadas por empresas farmacéuticas. Un ejemplo es el Programa de Investigación de la Innovación de la Pequeña Empresa (SBIR), a través del cual se financia el desarrollo de nuevas tecnologías por parte de la pequeña empresa para investigación oncológica. Además de asesorar y apoyar técnica y económicamente la construcción de laboratorios e instalaciones necesarias para la investigación del cáncer, también se dedica a la recopilación y divulgación de información a través de cursos de formación y de publicaciones.

En Europa (excluyendo España y Portugal, cuya situación política les hacía imposible seguir el desarrollo del resto de países), se tuvo que esperar hasta la reconstrucción posterior a la segunda guerra mundial, para ver nacer los primeros grupos cooperativos. De esta manera, en 1962, el profesor Henri Tagnon fundó el GECA (*Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse*) con un grupo de expertos europeos con el objetivo de introducir un enfoque multidisciplinario y de fomentar la cooperación internacional en la investigación clínica para tratar el cáncer, cuya incidencia había aumentado en los últimos años. En 1968, y debido al éxito que habían obtenido en cuanto a colaboración de carácter científico, este grupo se convirtió en la actual EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer), ampliando el número de participantes y reestructurándose en red, con una infraestructura de coordinación científica y operativa con sede en Bruselas. Asimismo, desde el comienzo de su andadura, la EORTC se considera una organización de investigación independiente dedicada a favorecer y desarrollar ensayos clínicos y estudios y proyectos de Investigación Traslacional. Es más, la propia organización no sólo facilita el desarrollo de ensayos clínicos, sino que mediante su estructura y la

interdisciplinariedad de sus grupos de investigación, permite minimizar los retrasos entre el laboratorio y el descubrimiento del beneficio terapéutico para los pacientes, sobre todo en el caso de los nuevos fármacos que se están desarrollando.

Se debe considerar que el objetivo final de la EORTC es mejorar la calidad del tratamiento del cáncer mediante el análisis de estrategias terapéuticas más eficaces basados en fármacos, cirugía y/o radioterapia que ya están en uso. La EORTC también contribuye al desarrollo de nuevos medicamentos y otros enfoques innovadores en colaboración con la industria farmacéutica. Esto se logra principalmente mediante la realización de grandes ensayos fase III multicéntricos, prospectivos y aleatorizados. De esta manera, la EORTC facilita el paso de los descubrimientos experimentales en estado de los tratamientos de la técnica (Investigación Traslacional). Debido a la variedad de estudios que se realizan y a su complejidad, todas las actividades científicas se llevan a cabo a través de grupos multidisciplinarios distribuidos en la Sección de Investigación Traslacional y en la de Investigación Clínica. Debido a las propias características de la institución, se hace especial hincapié en la Investigación Traslacional y la cooperación entre los Grupos EORTC y los principales grupos de acción, así como grupos cooperativos nacionales e internacionales (como ejemplo, es necesario destacar la constante colaboración entre la EORTC y el NIH en programas de investigación conjuntos). De esta manera, se constituye la base de una red de especialistas en oncología clínica, incluyendo investigadores experimentados y coordinadores de estudios y proyectos, así como la Investigación Traslacional con experiencia y científicos de laboratorio, pudiendo ser independientes o formar parte de grandes complejos hospitalarios.

En España, hay que esperar hasta la década de los años 90 del s. XX para que empiecen a fundarse grupos cooperativos. El retraso de tiempo respecto al NCI o a la EORTC es una cuestión práctica. Por una parte, se debe considerar la historia propia de cada país, así como sus características epidemiológicas. Mientras que en Estados Unidos, a partir de los años 50, se produce un desarrollo económico que permite la inversión en investigación, y el resto de Europa se encuentra en plena reconstrucción, España está en plena crisis económica, consecuencia del régimen autárquico. A nivel epidemiológico, se debe considerar que mientras en América, el Congreso dotaba

económicamente al NCI para el programa de fármacos antineoplásicos, las autoridades sanitarias españolas se centraban en desarrollar campañas de prevención y vacunación de determinadas enfermedades infecciosas, y otras políticas sanitarias como el control de la tuberculosis, y la incipiente implantación de un sistema sanitario y de seguro social¹¹⁴. Otra cuestión a tener en cuenta es que hay que esperar hasta los años 80 para que exista la especialidad de Oncología Médica, tanto a nivel profesional como a nivel educativo. Es más, en Estados Unidos esta especialidad fue reconocida oficialmente por el Congreso tras su creación en 1972 por la American Board. Justamente, esta fecha también es importante en el caso español, porque empiezan a crearse distintas entidades científicas vinculadas a la oncología: Sociedad Española de Oncología (SEO, posteriormente Federación de Sociedades Españolas Oncológicas), la Sociedad Española de Quimioterapia... Como resultado de ello y tras la correspondiente solicitud a las autoridades pertinentes, se emite el Real Decreto 2015 de 1978¹¹⁵, por el que se reconocía la especialidad de Oncología Médica, mientras que su formación via MIR se establecía legalmente por el Real Decreto 127 de 1984¹¹⁶. Finalmente, con la primera convocatoria de plazas de 1985, se inicia la andadura de la especialidad, así como la implantación de Servicios de Oncología Médica en los distintos hospitales del país.

Todo lo anteriormente expuesto explica porque en España se debe esperar a la década siguiente para que realmente se cristalicen los grupos cooperativos. Díaz-Rubio¹¹⁷ considera que ya al final de los años 80 empiezan a surgir comités de tumores, que serán el germen de estos grupos, ya que permiten el estudio de una patología específica de una manera multidisciplinar, atendiendo todos los aspectos del caso clínico. Es posible estudiar también cuales han sido las características de la creación de grupos cooperativos en España. Los tres más antiguos por patología son respectivamente el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (1991), el Grupo de Tratamiento de Tumores Digestivos y el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (1995) aunque muchos de los Grupos Cooperativos ya habían iniciado algunas de sus actividades con anterioridad. Desde el punto de vista del tratamiento, también es necesario destacar la creación del Grupo Español de Estudio y Tratamiento de Intensificación y otras estrategias experimentales en Tumores Sólidos (SOLTI) en 1995.

Partiendo del informe de la SEOM sobre grupos cooperativos, se puede considerar que los grupos mencionados anteriormente surgen ante la necesidad de los especialistas de poder establecer soluciones y estrategias compartidas para el problema que se presenta: una mayor incidencia de casos de cáncer en los hospitales y una mayor complejidad de la enfermedad. Es necesario destacar que los tres primeros grupos cooperativos que se crean responden a la necesidad de los oncólogos de tratar las tres patologías que en esos momentos tenían mayor incidencia entre la población y que, a pesar de los esfuerzos, siguen teniéndola en la población española y mundial: pulmón, colon y mama. También la creación en ese momento del grupo SOLTI tiene sentido, es decir, por muy alta que fuera la incidencia de los tres tumores indicados, existían otras patologías como próstata, ovario o sarcomas, que iban incrementando su incidencia, por lo que era necesario establecer estrategias terapéuticas. Poco a poco se fueron creando otros grupos cooperativos y en la actualidad gran parte de la investigación oncológica en España se lleva a cabo a través de los mismos (ensayos clínicos y proyectos de investigación), así como la formación, permitiendo además, la interrelación con otras especialidades médicas, críticas y necesarias para el tratamiento del cáncer (patólogos, cirujanos...).

Queda claro que en España, los ensayos clínicos, son uno de los aspectos de la investigación tradicional y traslacional que se han desarrollado en todos los centros hospitalarios. Asimismo, los promotores de este tipo de ensayos han sido tradicionalmente los distintos laboratorios farmacéuticos, aunque a partir de la creación y posterior desarrollo de los grupos cooperativos, este aspecto ha cambiado. Como muestran las cifras del Informe de la SEOM 2012, actualmente casi todos los grupos cooperativos coordina y gestiona ensayos clínicos con la colaboración, no sólo de los investigadores que los componen sino también de las empresas farmacéuticas.

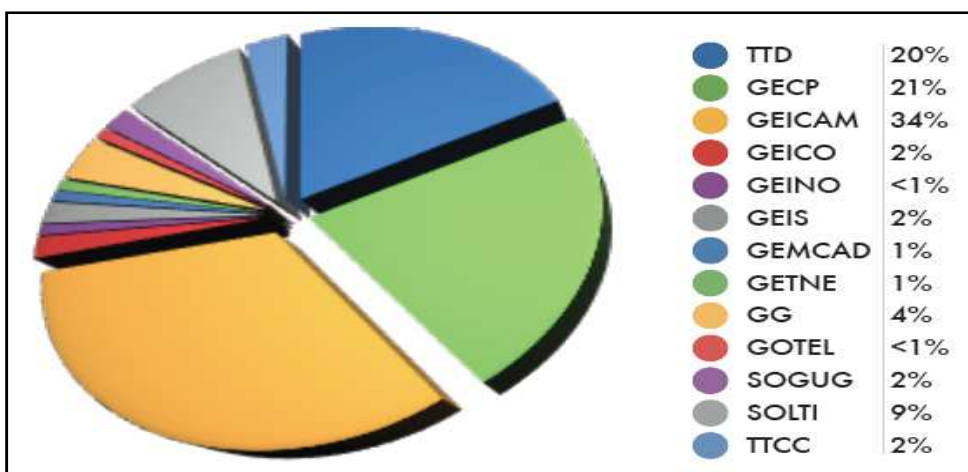


Figura 11: Distribución de pacientes incluidos en ensayos clínicos por Grupos Cooperativos (SEOM).

Como demuestra este gráfico, tres cuartas partes de los pacientes incluidos en ensayos clínicos llevados a cabo en el ámbito académico por grupos cooperativos, son enfermos de las patologías más prevalentes representadas por GEICAM, GECP y TTD respectivamente. El restante 24% de los pacientes se distribuyen de manera igualitaria, destacando el mayor porcentaje de pacientes que ha reclutado el grupo SOLTI para sus ensayos clínicos. Esta distribución tan exagerada en cuanto a patologías está vinculada, por una parte, a la incidencia y prevalencia de determinados tipos de cánceres, y por otra, la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas a las ya aprobadas y que en algunos pacientes no son efectivas. De ahí la importancia de la colaboración entre el sector académico y el sector empresarial. La importancia de la obtención de nuevos tratamientos para las distintas patologías tumorales, se refleja en la cantidad de ensayos que se realizan en el seno de los grupos cooperativos y sobre todo, en el tipo de ensayo que se realiza, centrándose sobre todo en fases II y III, como se demuestra en el siguiente gráfico.

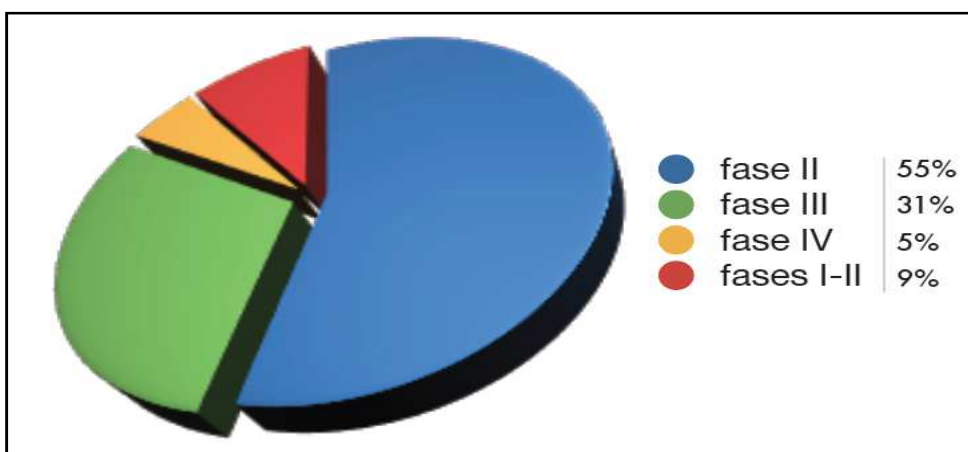


Figura 12: Distribución de tipos de ensayos clínicos promovidos por los Grupos Cooperativos (SEOM).

También esta preferencia por las fases II y III en ensayos clínicos tiene una justificación. Los avances en biología molecular ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos denominados “dirigidos” para pacientes con determinadas características. Esto ha abierto nuevas vías de investigación, desde el uso de biomarcadores para discriminar segmentos poblacionales a la reintroducción de fármacos para estos segmentos o al descubrimiento de nuevos fármacos. Es por ello, que resulta muy atractivo desde el punto de vista científico y muy interesante desde un punto de vista asistencial realizar estudios en fases intermedias. Referenciando el epígrafe anterior, un determinado esquema de tratamiento en investigación precisa de datos de seguridad y eficacia (fase II) o demostrar su valía respecto al estándar (fase III), por lo que su oferta asistencial puede ser una alternativa al estándar que haya sido aprobado y establecido.

Obviamente, siendo las fase II y III los tipos de ensayo que más se realizan en el ámbito de grupos cooperativos, las fases I y IV quedan desplazados puesto que sólo se desarrollan en torno a un 10%, como demuestra el gráfico. El porqué de este bajo porcentaje puede ser fácilmente explicado desde un punto de vista del objeto de estudio. Los ensayos fase I fueron estructurados para obtener al final del mismo una dosis del medicamento en estudio, así como datos de farmacodinámica y toxicidad (escasos) y los fase IV, pretenden controlar el fármaco en su proceso de comercialización, así como plantear nuevas aplicaciones. En España, la estructura administrativa y legal de los grupos cooperativos, así como la propia estructura económica del país, no les permite tener los medios necesarios para poder desarrollar todos los tipos de ensayo y su seguimiento y control, como lo pueden hacer los laboratorios farmacéuticos. Por otra parte, los ensayos fase I pueden resultar interesantes por los resultados que aportan pero su desarrollo implica la necesidad nuevamente de contar con instalaciones e infraestructuras apropiadas. Sin embargo, en los últimos años, se han desarrollado una combinación de fases en los ensayos, siendo los más desarrollados las fases I-II y las fase II-III. Los primeros resultan mucho más comunes que los segundos y se han ido diseñando y realizando a partir de la introducción de los biomarcadores como criterios de inclusión. Los segundos resultan muy útiles en los casos en los que ya se tiene información sobre el fármaco y sólo se quiere ver su aplicación en segmentos poblacionales o en el caso en el que se tengan

suficientes datos preclínicos y farmacodinámicos que permitan inferir los resultados del estudio. En este caso, los grupos cooperativos son los agentes más útiles a la hora de diseñar el estudio puesto que los propios investigadores aportan la experiencia real de la práctica clínica, así como sus recursos (pacientes, laboratorios...) y la industria aporta el fármaco, así como la infraestructura logística, mientras que el grupo cooperativo como entidad administrativa independiente avala la correcta ejecución del mismo.

Aunque la mayor parte de la actividad de los grupos cooperativos se centra en los ensayos clínicos, también desarrollan proyectos de investigación básica, traslacional o registros epidemiológicos y bases de datos. Este último tipo de estudios son necesarios para poder recopilar y normalizar toda la información relativa a una determinada patología. En principio, estos registros se crearon sobre todo en el ámbito de grupos cooperativos dedicados a tumores poco frecuentes o tumores frecuentes pero con características particulares. Ejemplos del primer caso son el Registro de Tumores Germinales del Grupo Germinal (GG) o el Registro de Tumores Neuroendocrinos del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE). En el segundo caso, se encuentran el registro clínico prospectivo SLADB, que es una base de datos y un registro de ámbito nacional de adenocarcinomas de pulmón con análisis de las mutaciones en EGFR del GECP y el registro del Álamo de GEICAM, referido a la evolución del tratamiento de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. La importancia de estos estudios estriba en que sirven de base para el desarrollo de nuevos ensayos clínicos y de proyectos de investigación básica, traslacional o clínica. A esto hay que añadir, que ha habido un desarrollo legislativo que ha permitido y facilitado también la infraestructura básica para poder elaborar y desarrollar proyectos de investigación (por ejemplo la Ley de Investigación Biomédica¹¹⁸ o la de Reutilización de la Información del Sector Público¹¹⁹).

Asimismo, los grupos cooperativos españoles participan en distintos grupos de trabajo a nivel internacional, no ciñéndose exclusivamente al ámbito europeo, sino también a nivel americano (tanto con Estados Unidos y Canadá como con Hispanoamérica). Así, los grupos cooperativos españoles tienen en marcha distintas colaboraciones con la EORTC (en el caso del SOGUG) y con el PETACC (para el TTD), por

ejemplo. También es imprescindible destacar el papel del grupo GEICAM en este sentido con diversos proyectos en Norteamérica (National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group o el MD Anderson Cancer Center de Houston) y América Latina (Coalición Iberoamericana de Oncología Mamaria). La importancia de esta colaboración es vital no sólo para poder desarrollar proyectos de investigación o ensayos clínicos, sino como punto de intercambio entre los distintos profesionales en lo que se refiere a tratamientos, técnicas y procedimientos clínicos y sistemas de gestión de estudios, ya que son los propios investigadores y los pacientes los ejes en torno a los que gira la investigación. Sin embargo, no sólo a nivel científico existen cooperaciones, ya que otro elemento que permite el desarrollo de la investigación son las asociaciones de pacientes, colaborando en el desarrollo de estudios y en el apoyo a los pacientes y a sus familias.

Como producto de toda esta labor, los grupos cooperativos son esenciales en el desarrollo de la Investigación Traslacional y para, además, optar a los niveles de excelencia que deben acompañar la práctica de la oncología médica, no sólo centrada en la enfermedad, sino también en el paciente. Para ello además, se cuenta con la función formativa de estos grupos, debido a que todos ellos tienen por lo menos un simposium o congreso anual, reconocido a nivel internacional y sesiones formativas periódicas. Asimismo, su visibilidad a nivel científico también despunta, no sólo por la cantidad de publicaciones en revistas internacionales y nacionales con alto factor de impacto, sino por su aportación a congresos internacionales y nacionales de alto nivel (ASCO, ESMO, Revisiones en Cáncer, Hitos en Oncología), como muestra la tabla 9. Por otra parte, fruto de su programa formativo y de sus estudios de investigación son las guías clínicas así como las modificaciones de los estándares terapéuticos y las aprobaciones de nuevos protocolos y procedimientos y técnicas de diagnóstico.

Nombre	Artículos internacionales	Artículos nacionales	Total artículos	Abstracts internacionales	Abstracts nacionales	Total abstracts	Comentarios
GECP	76	3	79	194	52	246	
GEICAM	51	5	56	89	35	124	Boletín GEICAM
GEICO	25	13	38	10	35	45	
GEINO	2	1	3	--	--	> 30	monografías, manuales y revista propia
GEIS	8	0	8	3	0	3	
GEM	1	2	3	--	--	1	Una comunicación a congresos sin especificar
GEMCAD	4		4	--	--	--	
GESTO	--	--	--	--	--	--	
GETHI	--	--	--	--	--	--	
GETNE	1	--	1	8	3	11	
GG	26	8	34	16	11	27	
GOTEL	26	5	31	10	12	22	
ICAPEM	0	0	0	1	0	1	
SOGUG	15	1	16	9	0	9	
SOLTI	23	--	23	53	2	55	
TTCC	3	5	8	7	--	7	
TTD	47	10	57	100	37	137	
Total	308	53	361	500	187	718	En el total de abstracts se incluyen los >30 del grupo GEINO que no está dividido por nacional e internacional

Tabla 9: Publicaciones y comunicaciones a congresos de los Grupos Cooperativos (SEOM).

En España, al contrario que en Estados Unidos o Europa, no existía una entidad administrativa que englobe todos los grupos de investigación y coordine políticas de actuación generales como el NCI, debido en parte a su particularidad política. Es por ello que en el 2002, y por una convocatoria oficial del Ministerio de Sanidad a través del Instituto de Salud Carlos III, se crean las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (RETICS)¹²⁰. El preámbulo de dicha orden ministerial destaca el motivo del nacimiento de las redes: *“Persisten grandes grupos de enfermedades (cardiovasculares, neoplásicas, neurodegenerativas, infecciosas, entre otras) con altas cifras de morbilidad, mortalidad y pérdida potencial de calidad de vida y de años productivos. En lo referente a estas [...] la masa crítica de investigadores en nuestro país es reducida [...] fragmentada y con un deficiente nexo de unión entre investigadores básicos y clínicos [...] Esta situación obliga a incrementar la convergencia de los objetivos y a la suma de los recursos humanos, estructurales y financieros independientemente de su procedencia, a través de la colaboración cooperativa [...] en redes de conocimiento”*.

Los objetivos de las redes temáticas se especifican en el propio texto legal y se centran en cinco áreas a mejorar y renovar que incluyen el aumento de la calidad en los servicios de I+D+I, desarrollar estructuras de investigación en red, aplicar la

Investigación Traslacional¹, crear centros y grupos de investigación competitivos e implicar a los distintos profesionales en la mejora de la calidad así como en la formación. El texto restante de la orden estructura las redes temáticas, así como los plazos, los requisitos y las modalidades, aunque es interesante destacar la obligatoriedad de los participantes a compartir recursos de todo tipo de acuerdo a los objetivos establecidos en cada uno de los planes estratégicos, como se señala en distintos artículos (artículos séptimo, octavo, duodécimo y decimocuarto). Las primeras redes se organizaron temáticamente para poder trabajar en las enfermedades con mayor incidencia, entre las que destacan cáncer, cardiovasculares, infecciosas... Dado la temática del presente trabajo, se centrará la explicación en la red de cáncer.

La primera RTICC data de 2003 y nace de la primera convocatoria de redes dada por el Ministerio de Sanidad, como se ha explicado anteriormente. La red constaba de nueve programas verticales en los que participaban los distintos investigadores según sus intereses y líneas de investigación y que eran dirigidos por grupos específicos. Los programas que se ofertaron fueron: Formación; Banco de Tumores; Registros de Tumores; Proteómica y Genómica; Bioinformática, Bioestadística y Epidemiología; Diagnóstico Molecular; Métodos no Invasivos; Modelos Animales y Nuevos Fármacos. Cómo se puede comprobar, los programas responden a las necesidades identificadas en ese momento, y que correspondían a las líneas de investigación propuestas, con una sólida base en investigación básica y desarrollo en investigación clínica. Como se puede leer en la memoria presentada al Ministerio, los objetivos eran: *Establecer una red de centros monográficos que promueva una investigación de transferencia básico-clínica en ámbitos científicos y tecnológicos de la prevención, diagnóstico y el tratamiento del cáncer. [...] Consolidar los grupos de investigación existentes en los distintos centros monográficos de investigación sobre el cáncer, promoviendo la mejora de las infraestructuras, prioritariamente las que sean susceptibles de ser compartidas por distintos grupos de la red; y sus proyectos de investigación.*

¹ En la Orden ministerial no se encuentra el término Investigación Traslacional, pero sí sus objetivos, como se demuestra en la frase del preámbulo “Integrar los distintos tipos de investigación, lo que permitirá acortar el intervalo transcurrido entre la producción de un nuevo conocimiento (eficacia) y su transferencia y aplicabilidad real (efectividad y eficiencia) en la práctica médica”.

Queda claro, por los programas que se crearon que el objetivo último de la Red era cohesionar de manera organizada la investigación básica, la investigación clínica y otras ciencias complementarias. A nivel práctico, esto permitía poder acceder a mayores recursos (distribuidos), crear nuevas líneas de investigación, aumentar el número de estudios, acortar tiempos de reclutamiento en el caso de ensayos o de validación en el caso de medicamentos, disminuir los costes generales e incrementar la producción científica, así como consolidar grupos de investigación y crear una red de centros de investigación, similar a la existente en Estados Unidos y en Europa. De esta manera, los profesionales podían hacer frente a los problemas de la práctica clínica, pudiendo acceder a recursos ofertados por centros de investigación básica, que obtenían datos reales de sus descubrimientos. Al mismo tiempo, los tiempos de desarrollo y de aplicación de técnicas y de nuevos medicamentos se fueron acortando lo que permitía poder atender adecuadamente a los pacientes. Asimismo, ambos tipos de investigaciones se vieron reforzadas con la obtención de datos y de información proveniente de registros poblacionales y de estudios epidemiológicos, lo que permitieron iniciar la estratificación poblacional, a lo cual pronto se añadieron los estudios moleculares y la determinación de biomarcadores. De esta manera se creaba el germen en España de la medicina “personalizada”.

Vistos los éxitos obtenidos con la primera red, a partir de 2007 se creó una segunda convocatoria de redes, con la intención de desarrollar las bases de colaboración que se habían asentado en la primera y ampliando su oferta de participación a otros grupos y centros de investigación. La red se ha mantenido hasta 2012 y en la actualidad, se ha iniciado el tercer periodo, tras la resolución de la convocatoria. Las temáticas de las redes se han reajustado o, incluso, cambiado su denominación, pero en principio, se mantienen las mismas que en la convocatoria anterior. Es interesante observar como la red de cáncer cambia totalmente su estructura, intentando aplicar una doble vertiente en su organización. Basándose en las teorías del conocimiento americanas de los años setenta y ochenta, la RTICC crea una serie de programas monográficos de carácter vertical, equivalentes a los primeros programas (Mecanismos moleculares; Epidemiología; Mieloma; Linfoma; Pediátricos y Tumores sólidos) y una serie de plataformas transversales (Formación; Genómica,

Proteómica, Bioinformática; Diagnóstico molecular y celular; Registro de tumores, epidemiológicos e Investigación Traslacional) encargadas de ofertar apoyo, asistencia, formación y estructura a los seis programas. Esta nueva forma de red pretende por una parte mantener las áreas de investigación “clásicas” vinculadas los tumores (tanto sólidos como hematológicos) indistintamente del tipo de paciente (adulto o niño) usando además como apoyo la investigación básica y los datos que se puedan emplear como apoyo al conocimiento. Por otra parte, el desarrollo de servicios para poder comunicar entre sí los programas y fomentar el desarrollo de nuevos proyectos de investigación a través de una serie de plataformas que van ofertar estudios aplicados a partir de los mecanismos moleculares, van a permitir la creación de biobancos y de registros que puedan ser usados por todos los integrantes para llevar a cabo estudios de investigación. Asimismo, la creación de dos plataformas complementarias y generales entre sí que son críticas por sus atribuciones, demuestran el compromiso y el conocimiento de la realidad por parte de los investigadores. La plataforma de formación va a ser la encargada de coordinar cualquier actividad que tenga un carácter educativo, así como facilitar el acceso a los mismos. La plataforma de Investigación Traslacional, por otra parte, se va a centrar en coordinar investigación básica y clínica a través de la colaboración para desarrollar estudios preclínicos y aportar información sobre casos clínicos y ensayos. De esta manera las seis líneas generales están compenetradas y comunicadas por las plataformas.

Para el año 2013, a pesar de la situación económica, ha habido una nueva convocatoria de redes, las cuales han modificado nuevamente su estructura dentro de las temáticas que se han mantenido. En el caso de la RTICC, su esqueleto está compuesto por distintos programas (Mecanismos moleculares, Epidemiología y prevención del cáncer, Tumores hematológicos, Cáncer de mama, Cáncer de colon y tracto digestivo, Cáncer vías respiratorias, Otros tumores sólidos y pediátricos, Formación y movilidad) y la opción de cada grupo de participar según sus líneas de investigación en uno o más de ellos.

Es obvio que la colaboración a nivel científico y práctico, así como la creación de registros compartidos de información de carácter molecular, de estudios clínicos y/o de biobancos, son los objetivos de las redes y de los grupos de investigación

cooperativos. Todo ello se encuentran en la base para la consecución de la meta final de la Investigación Traslacional, esto es, acortar los tiempos entre los descubrimientos científicos de la investigación básica y su aplicación a la clínica, así como adecuar cada tratamiento a la especificidad de cada paciente. Para demostrar esto, es necesario citar el artículo de Tepper¹²¹, donde, haciendo referencia a la estructura de grupos cooperativos que forman parte del NCI, se han desarrollado nuevas estrategias para poder elaborar una investigación mucho más eficiente y estructurada. En un principio, como explica el autor, el NCI pretendía revisar la metodología y llevar a cabo una evaluación de los grupos, y sobre todo de los proyectos de investigación y los ensayos clínicos. Sin embargo, tanto la evaluación externa como interna demostraron que la fragmentación y el gran número de grupos de investigación no habían permitido la obtención total de uno de los principales objetivos del instituto, esto es la colaboración y la interrelación entre investigadores. De esta manera, como se destaca en el texto: *“The Institute of Medicine report [...] suggested major restructuring of the cooperative group system. The intent was to develop a collaborative network of cooperative groups, rather than having competing entities, and to ensure consistency in many back-office functions”*. El concepto clave de esta frase es “red colaboradora de grupos cooperativos”, lo que recuerda enormemente las RTICS, creadas diez años antes por la orden del Ministerio de Sanidad. Asimismo, uno de los objetivos de esta nueva red de grupos es la de acortar los tiempos de la investigación. Tepper toma el ejemplo de la elaboración de protocolos de ensayos clínicos, para demostrar que se puede tardar hasta tres años en obtener la aprobación completa de un protocolo de investigación. Con la intención de modificar los tiempos, es necesario una revisión de los procedimientos y una evaluación de las técnicas de diagnóstico molecular y de imagen, sin olvidar los nuevos “endpoints” representados, entre otros, por los biomarcadores, como ya se ha comentado anteriormente. Referido a estos nuevos nodos de investigación y a los ensayos clínicos (base de la investigación americana), el autor considera *“as the science of oncology changes, the clinical trial system will have to be altered to meet the advances as defined by the laboratory and correlative scientists”*.

La cuestión a nivel práctico de la investigación médica, ya sea clásica o traslacional, es la financiación. Mientras que el desarrollo de las redes temáticas de

investigación ha dado un impulso considerable a la investigación traslacional, no es menos cierto que gran parte de la inversión en investigación se debe a la empresa farmacéutica. Esto puede llevar a un conflicto de intereses, aunque en general, como destacan Arenas y Martínez¹²², no es lo habitual ya que *“con todo, hay que admitir que la búsqueda de beneficios es el principal motor de la investigación traslacional en el mundo desarrollado”*. Asimismo, y como se mencionaba anteriormente, los procedimientos para el desarrollo de ensayos clínicos tienen costes muy altos, e imposibles de cubrir por las instituciones de carácter académico. Como establecía Kelloff, la colaboración entre grupos e investigadores es crítica. Aunque referido a biomarcadores, su artículo¹²³ destacaba la necesidad de crear programas de colaboración científica. En el ámbito americano, en aquel momento, se estaban organizando repositorios de información clínica, de nuevas tecnologías de imagen y de biología molecular para poder establecer una plataforma adecuada de estudio cooperativo. Las propias instituciones fueron las primeras en fomentar estos grupos cooperativos de investigación, apoyados por la industria farmacéutica, aunque sólo fuera por evitar costes innecesarios¹²⁴.

I.2. El Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Clínico San Carlos.

I.2.1. Breve Historia y Funciones del Servicio de Oncología Médica

El Servicio de Oncología Médica se crea en septiembre de 1982, a partir de la Unidad de Quimioterapia Antineoplásica del Servicio de Medicina Interna III dirigida por el Profesor Eduardo Díaz-Rubio. Posteriormente, en 1986, dicho servicio médico obtiene la acreditación docente por parte de la Comisión Nacional. Asimismo, desde finales del siglo XX, los médicos adjuntos del servicio recibieron formación en distintos centros de investigación y asistencia médica americanos y europeos, desarrollando posteriormente distintos programas de investigación, como por ejemplo el *Programa de Quimioterapia Intensiva con soporte hematopoyético autólogo en tumores sólidos* o el *Programa de control de náuseas por tratamiento de quimioterapia*¹²⁵.

En un principio, la estructura del Servicio de Oncología Médica se fijó en dos Unidades, respectivamente A (Tumores Ginecológicos, Tumores de Mama y

Quimioterapia Intensiva) y B (Cáncer de Pulmón, Cabeza y Cuello, Tumores Genitourinarios y Digestivos), encargados no sólo de la faceta asistencial, sino docente e investigadora. Sin embargo la importancia e incidencia del cáncer, así como los cambios en los planes de estudio de la carrera de Medicina obligaron a un cambio radical. De esta manera, desde la Jefatura del Servicio, se ha planteado una división funcional y por facetas que permite poder afrontar las necesidades del día a día y poder cumplir con los planes estratégicos a largo plazo y centrar la atención en el paciente, centro final de todos los procesos, actividades y acciones. Las facetas² que tiene el Servicio de Oncología son:

- Asistencial. Desde la creación del Servicio de Oncología Médica, como unidad funcional dentro del HUCSC, habiendo heredado toda la actividad de la antigua Unidad de Quimioterapia Antineoplásica hasta la actualidad. La labor asistencial del paciente oncológico incluye la Consulta Ambulatoria, Hospital de Día, Hospitalización y Comités Interdisciplinarios de Tumores. El principio de esta faceta es el cuidado continuo de este tipo de paciente, desde el diagnóstico hasta el final, ya sea este la remisión completa de su enfermedad o el fallecimiento. En este sentido, la interdisciplinariedad es el elemento clave que permite poder ofertar al paciente el mejor cuidado y tratamiento médico. Asimismo, la colaboración en campañas de screening, prevención y diagnóstico precoz son también un elemento fundamental en la asistencia médica.
- Docente. Por una parte, está vinculada a la docencia de los títulos impartidos en la Universidad Complutense, siendo el de mayor peso el de medicina. Esta relación con la docencia universitaria está presente en el servicio desde el principio de su existencia, pues desde que era una unidad en el Servicio de Medicina Interna III, colaboraba con la cátedra del Prof. A. Schüller. Por otra parte, desde 1986, con la acreditación otorgada por la Comisión Nacional de Docencia, ha podido formar parte de los servicios solicitados por los MIR para desarrollar su formación, iniciando con dos residentes, siendo en la actualidad tres por año. Asimismo, forma parte de esta faceta la organización y realización

² El término "Faceta" se emplea para designar cada uno de los aspectos que se pueden considerar claves en el Servicio de Oncología Médica.

de seminarios, congresos y/o jornadas de formación continua con todo tipo de entidades, así como un programa de rotación externa para médicos, estudiantes y residentes tanto de oncología como de otras especialidades, (farmacología, radioterapia, cirugía...).

- Investigadora. Desarrollada fundamentalmente a partir de 1990, tras el proceso de formación en centros especializados americanos y europeos, ha tenido una profunda transformación y desarrollo, como se verá posteriormente. Estructurada en torno al paciente, está organizada siguiendo las bases metodológicas de la Investigación Traslacional. Esta faceta ha pasado por tres etapas claves, que van a coincidir plenamente con la metodología de investigación científica, tanto en criterios como en tiempos:
 - ✓ Primera fase: Desde el inicio del Servicio de Oncología Médica como unidad clínica y funcional dentro de los servicios hospitalarios hasta el cambio de siglo. La base de la investigación eran proyectos, como los anteriormente citados, y ensayos clínicos, centrados en la calidad de vida del paciente con cáncer¹²⁶, el estudio de nuevos fármacos (en monoterapia o en combinación)¹²⁷ y en el control de la toxicidad producida por la quimioterapia¹²⁸. Como se puede comprobar, se trata de una fase ampliamente concentrada en la investigación clínica, específicamente en una oncología clínica, muy centrada en resolver problemas presentados en la práctica médica habitual con los tratamientos o en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Esta primera etapa ve surgir un grupo de colaboradores de los médicos adjuntos y de los residentes: los gestores de datos, o Data Manager, cuyo trabajo está centrado exclusivamente en la gestión de los datos de los pacientes participantes en los distintos estudios.
 - ✓ Segunda fase: Con el cambio de siglo y la decodificación del Genoma, primero, y del Kinoma, después, se abre una nueva era dentro de la Oncología y de otras especialidades médicas: la Molecular. En este sentido, y como consecuencia de estudios previos, se había iniciado dentro del Servicio de Oncología Médica una línea de trabajo centrada

en el estudio de factores pronósticos en colaboración con el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II de la Facultad de Farmacia y con el Servicio de Análisis Clínicos¹²⁹. Es en estos momentos que surge la necesidad dentro del propio Servicio de Oncología Médica de acceder a los recursos de trabajo de un laboratorio donde se pueda desarrollar una investigación más básica, pero a partir de las necesidades de la práctica clínica. Asimismo, se presenta una oportunidad única ya que dicho laboratorio permite la agilidad de determinados procedimientos al estar en la misma unidad funcional que la parte clínica lo que facilita el desarrollo de proyectos y estudios de investigación más complejos. Por otra parte, se abren nuevas líneas de investigación, no centrándose exclusivamente en factores pronósticos, sino en biomarcadores predictivos¹³⁰, o en estudios genéticos¹³¹. Empieza de esta manera un proceso de cambio de mentalidad en la metodología científica, y en este caso también una cuestión práctica: acercar los descubrimientos básicos a la práctica clínica y poder hacer frente a los problemas que se presentan en el día a día intentando acortar tiempos, siempre en beneficio del paciente. En este sentido, surge un nuevo tipo de investigador, el Investigador Preclínico, puente real entre los avances del laboratorio del que proviene pero enfocado hacia la clínica y el paciente, es decir, para quien trabaja.

- ✓ Tercera fase: El desarrollo de la Investigación Traslacional ha sido rapidísimo, pero no ha evitado problemas a la hora de aplicar a la realidad de los centros hospitalarios este nuevo paradigma científico. En ese sentido, es necesario modificar estructuralmente la investigación. En esta tercera fase, ya plenamente considerada Traslacional, se modifica la estructura de la unidad de investigación en unidades funcionales entrelazadas dando soporte y ayuda tanto a la labor asistencial como a la docente, estando la investigación médica a la base de la actividad diaria. En este sentido, y teniendo en cuenta los aspectos complementarios vinculados a la Investigación Traslacional, surge otra

figura clave: el Documentalista de Investigación Médica, cuya función principal es la de gestionar la información generada en el servicio como elemento clave de la investigación y punto de relación con otras facetas. De esta manera, y siguiendo la evolución del Servicio de Oncología Médica, en la actualidad se cuenta con las siguientes líneas de investigación:

1. Evaluación clínica de la actividad terapéutica de nuevos fármacos y combinaciones y estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y farmacogenómicos en distintos tumores sólidos (mama, ovario, pulmón, colon...).
2. Estudio farmacogenómico de factores predictivos de respuesta y toxicidad en cáncer de colon, mama y pulmón. Análisis de la expresión global de genes (microarrays de RNA y DNA).
3. Estudio de determinantes moleculares patológicos y farmacodinámicos (tissue arrays e inmunohistoquímica y FISH) y farmacogenéticos.
4. Estudio de células circulantes (tumORAles y endoteliales) en sangre periférica en cáncer de colon, cáncer de pulmón y cáncer de mama. Análisis de su valor pronóstico y predictivo de respuesta y de progresión a la quimioterapia.
5. Mecanismos moleculares de la susceptibilidad genética al cáncer (Síndrome de Mama-Ovario y Síndrome de Lynch).

Evidentemente, el mantenimiento y el desarrollo de estas líneas de investigación, sólo es posible con la colaboración con otros especialistas y servicios, como se puede comprobar por la siguiente tabla:

Línea de Investigación	Servicios Implicados
Evaluación clínica de nuevos fármacos y combinaciones y estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y farmacogenómicos	S. de Oncología Médica, S. de Análisis Clínicos, S. de Anatomía Patológica, Otros Servicios Médicos
Estudio farmacogenómico de factores predictivos de respuesta y toxicidad en cáncer de colon, mama y pulmón.	Servicio de Oncología Médica, Laboratorio de Oncología Molecular, Laboratorio de Genómica, S. de Anatomía Patológica.
Análisis de la expresión global de genes (microarrays de RNA y DNA).	Laboratorio de MicroArrays, S. de Oncología Médica
Estudio de determinantes moleculares patológicos y farmacodinámicos y farmacogenéticos.	S. de Anatomía Patológica, S. de Oncología Médica.
Estudio de células circulantes (tumORAles y endoteliales) en cáncer de colon, cáncer de pulmón y cáncer de mama.	Laboratorio de Genómica, S. de Oncología Médica
Mecanismos moleculares de la susceptibilidad genética al cáncer (Síndrome de Mama-Ovario y Síndrome de Lynch).	Servicio de Oncología Médica, Laboratorio de Oncología Molecular.

Tabla 10: Agentes vinculados a las líneas de investigación del Servicio de Oncología Médica (Elaboración Propia).

Queda claro que, a pesar de ser facetas independientes, cada una de ellas con estructura distinta y con planteamientos, metas, objetivos y metodologías de trabajo distintas, las tres están íntimamente relacionadas.

I.2.2. Unidades funcionales derivadas de las actividades desarrolladas en el Servicio de Oncología Médica del HUCSC.

Cada faceta está estructurada internamente para cumplir adecuadamente con las metas que tiene establecidas. Este esqueleto interno permite la consecución de objetivos establecidos por los planes estratégicos de la Dirección del centro. Cada una de las facetas enumeradas anteriormente va a tener una estructura diferente, así como unos agentes que aún siendo comunes van a tener funciones distintas, según las necesidades del momento.

a) La Faceta Asistencial.

Como su propio nombre indica, se trata de la atención integral al enfermo oncológico desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el final de la misma (indistintamente del resultado: curación, fallecimiento o traslado del paciente). Se debe considerar además, como destaca González Larriba¹³², que el paciente oncológico es un paciente complejo que requiere una atención especial con una serie de características, como son:

- ✓ Cada caso es único y, por lo tanto, cada paciente debe recibir un tratamiento ajustado a sus necesidades. Asimismo, los casos similares por características deben ser agrupados y tratados dentro de los protocolos de tratamiento integrado generados en el seno del HUCSC.
- ✓ El manejo de los casos clínicos y la atención del paciente oncológico tiene que estar guiada por protocolos y procedimientos normalizados establecidos desde la Dirección del centro, permitiendo y coordinando, en los casos necesarios, la multidisciplinariedad de los distintos profesionales sanitarios, así como un procedimiento de intervenciones lógico y eficaz.

Como se puede comprobar, por el siguiente esquema (Figura 13), la atención del enfermo oncológico, no sólo va a implicar al oncólogo sino también a otros

profesionales. Es por ello que se considera esta asistencia como integral y multidisciplinar. En este sentido, la atención a este tipo de paciente incluye el diagnóstico adecuado de la enfermedad, y por lo tanto, una serie de pruebas que van ser críticas y van a ser realizadas por otros servicios médicos siguiendo los procedimientos estipulados por la Dirección Médica del centro. La información aportada por estas pruebas, tras haber sido estudiada y analizada por los distintos especialistas en colaboración con el oncólogo médico en un comité multidisciplinar, es la que va a permitir la oferta de un tratamiento adecuado al paciente.

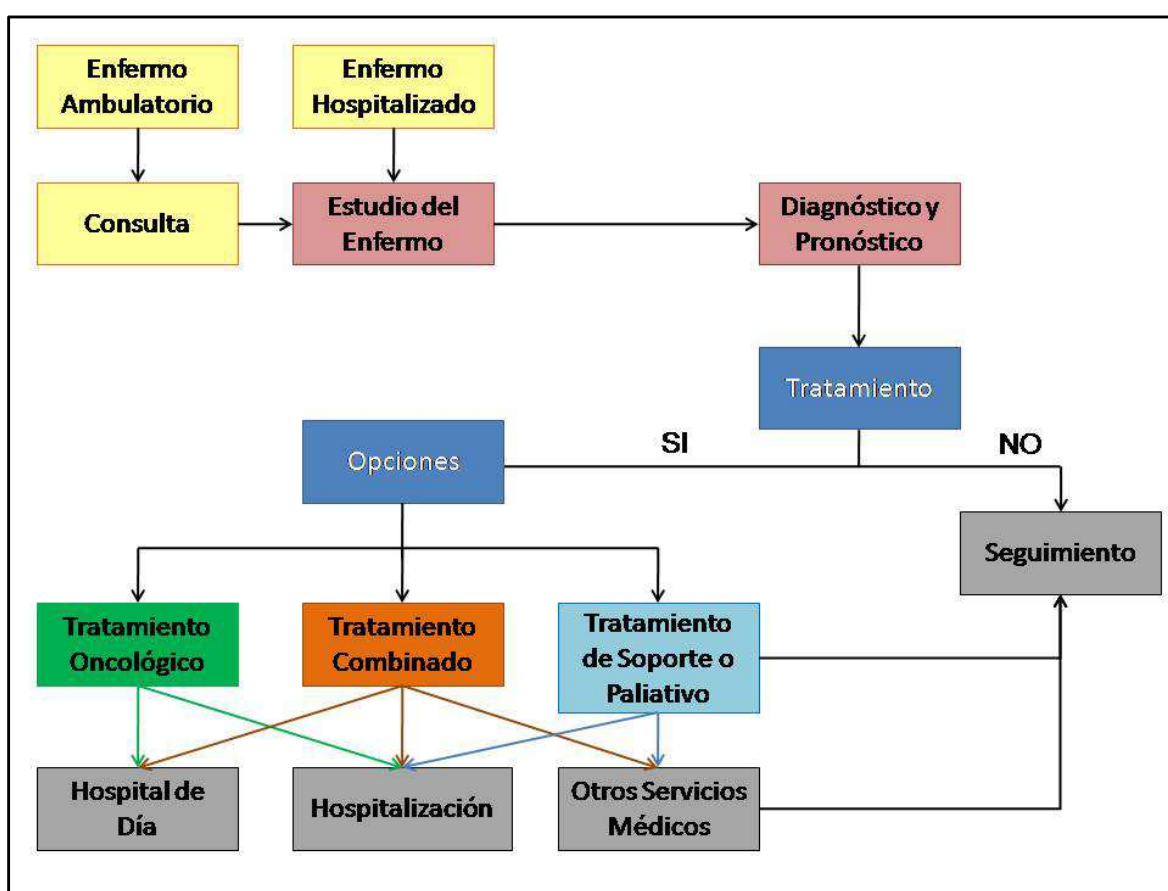


Figura 13: Diagrama de los procedimientos de la atención integral al enfermo oncológico (González Larriba).

Una vez que se conoce el diagnóstico y el pronóstico del caso, se debe de ofertar la opción terapéutica que mejor le convenga al paciente. Para cubrir la asistencia del paciente, el Servicio de Oncología del HUCSC se estructura en dos grandes Secciones: Consultas Ambulatorias y Hospitalización, así como en Unidades Funcionales, permitiendo que los pacientes sean atendidos por el

especialista que mejor pueda tratarles. En este caso, las Unidades Funcionales que forman la Faceta Asistencial son:

- Unidad de Mama.
- Unidad de Tumores Torácicos, Genitourinarios y Cutáneos.
- Unidad de Tumores Digestivos y Germinales.
- Unidad de Tumores Ginecológicos, Sarcomas, Origen Desconocido y GIST.
- Unidad de Tumores Cerebrales, Cabeza y Cuello y Consejo Genético.

En la Sección de Consultas Externas, a la que los pacientes acuden de forma ambulatoria, aparte de la Consulta de Enfermería, se encuentra el Hospital de Día Oncológico, donde los pacientes reciben el tratamiento prescrito. La Unidad de Hospitalización alberga a los pacientes oncológicos que ingresan debido a:

- La necesidad de realización de pruebas diagnósticas.
- El cuidado y la atención de problemas generados por la patología tumoral o por el tratamiento oncológico que ha sido prescrito.
- La administración de tratamiento antineoplásico en los casos en los que los pacientes no pueden recibirlo de manera ambulatoria en el Hospital de Día.

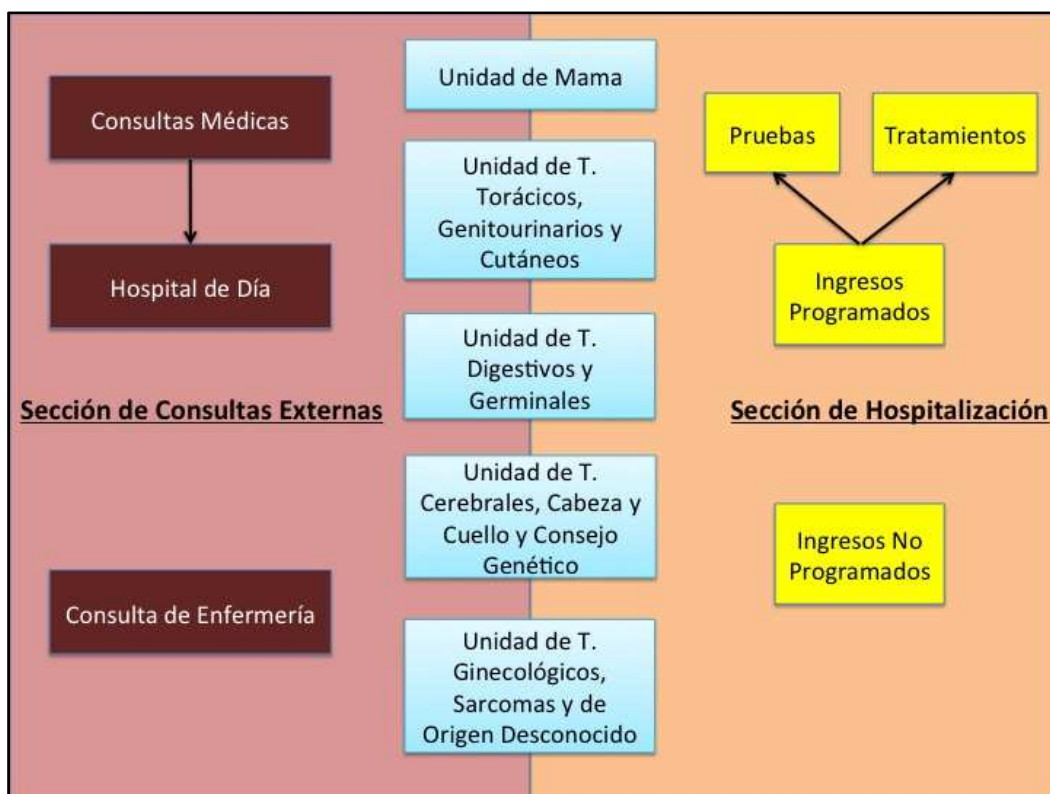


Figura 14: Estructura de la faceta asistencial del Servicio de Oncología Médica del HUCSC (Elaboración propia).

b) La Faceta Docente

Como se ha comentado anteriormente, esta faceta ha existido en el Servicio de Oncología Médica desde el inicio e, incluso, antes de su creación como unidad médica independiente dentro del centro. La docencia interna que se realiza en el Servicio de Oncología Médica del HUCSC tiene a su vez dos vertientes:

- Docencia de postgrado. Es decir, la formación de los Médicos Internos Residentes (MIR), que tras el examen nacional seleccionan este servicio para realizar su especialización y se forman durante cinco años (según la nueva normativa vigente). En el Servicio de Oncología Médica, cada año se ofertan tres plazas de MIR de nuevo ingreso, y en la actualidad se cuenta con trece residentes (tres en Medicina Interna y diez en Oncología Médica). La formación que se ofrece a los residentes incluye la rotación por todas las unidades funcionales por un periodo medio de cuatro meses, y la estancia tanto en la Sección de Consultas Externas como en la de Hospitalización. Asimismo, dentro del periodo de especialización, los residentes deben rotar obligatoriamente por los Servicios de Oncología Radioterápica, Hematología y ESAD-Hospitalización a Domicilio, para completar su formación. Al haberse incluido un año más en la especialidad de Oncología Médica, se presenta la opción durante el último año de realizar rotaciones externas y en la propia Unidad de Investigación (Laboratorio de Oncología Molecular, Ensayos Clínicos...). El objetivo de este tipo de estructura es que el MIR reciba una formación integral en oncología, conociendo y estudiando, no sólo las patologías tumorales sólidas, sino también disciplinas íntimamente relacionadas (Radioterapia y Hematología) y además, conocer otros aspectos del cuidado del paciente oncológico. Por otra parte, no es extraño que existan rotaciones y visitas externas, es decir, que residentes de otras especialidades, de otros centros o, incluso, profesionales vinculados a la oncología, soliciten un periodo de formación en el Servicio de Oncología Médica. En este caso, a diferencia de lo que sucede con los MIR que se forman en el Servicio de Oncología

Médica, se prepara una rotación “a la carta”. El motivo es sencillo: este tipo de rotación está pensado para ofertar la posibilidad de conocer o de ampliar conocimientos en una determinada área que existe en el Servicio de Oncología Médica, pero a la que no es fácil acceder en otros centros.

- Docencia de pregrado. Es la formación de estudiantes universitarios que han elegido una carrera en la universidad a la que está vinculada el hospital y que en una o varias asignaturas de su titulación, existe una parte vinculada a la oncología o a los contenidos impartidos por el Departamento de Medicina General, donde se encuadra esta especialidad. En este caso específico, el mayor número de horas de docencia está asignado a la titulación de Medicina seguida de Enfermería, Farmacia y Biología. Teniendo esto cuenta, la docencia en el Servicio de Oncología tiene una fuerte presencia en la actividad diaria. Tomando como ejemplo los estudios de medicina, por ser los más representativos, las actividades que se realizan son las siguientes:
 - Impartición de clases presenciales durante el periodo lectivo de Oncología Médica en la asignatura de Patología Médica III
 - Coordinación de la asignatura de Patología Médica III: gestión y organización de la asignatura en colaboración con los servicios que la componen.
 - Coordinación, realización y seguimiento de las rotaciones de alumnos matriculados en las asignaturas de Práctica Clínica (4º, 5º y 6º curso).
 - Tutorización y dirección de los trabajos fin de grado y master que los alumnos solicitan realizar en el Servicio de Oncología Médica y que son de realización obligatoria desde el curso 2011/2012, según el Plan de Estudios de Espacio Común Europeo.

Es necesario destacar en este sentido que la docencia que se realiza en el Servicio de Oncología Médica involucra a todos los miembros que lo forman (ya sean los médicos adjuntos, como el diferente personal de investigación) y se vincula siempre a las Unidades Funcionales Asistenciales, pues aunque la teoría es importante, la base de la

medicina, y de la oncología es el paciente. En esta faceta, se pretende no sólo enseñar a los alumnos sino que además sean conscientes de la realidad de la práctica clínica y puedan asistir a los avances que se desarrollan en la investigación oncológica. Para ello, el personal vinculado en la faceta docente es el siguiente:

Miembro	Categoría Docente	Situación Laboral
Eduardo Díaz-Rubio	Catedrático	Jefe de Servicio
José Luís González Larriba	Profesor Titular	Jefe de Sección
Antonio Casado Herráenz	Profesor Asociado	Especialista de Área (OM)
Javier Sastre Varela	Profesor Asociado	Especialista de Área (OM)
Pedro Pérez Segura	Profesor Asociado	Especialista de Área (OM)
José Ángel García Sáenz	Profesor Asociado	Especialista de Área (OM)
Javier Puente Vázquez	Profesor Asociado	Especialista de Área (OM)
Fernando Moreno Antón	Médico Colaborador de Docencia	Especialista de Área (OM)
Beatriz García Paredes	Médico Colaborador de Docencia	Especialista de Área (OM)
Aránzazu Manzano Fernández	Médico Colaborador de Docencia	Especialista de Área (OM)
Trinidad Caldés Llopis	Colaborador Honorífico	Especialista de Área (AC)
Miguel de la Hoya Mantecón	Colaborador Honorífico	Personal de Investigación
M ^a del Rosario Alfonso Sansegundo	Colaborador Honorífico	Personal de Investigación

Tabla 11: Plantilla del Servicio de Oncología Médica dedicada a la Docencia. OM: Servicio de Oncología Médica. AC: Servicio de Análisis Clínicos (Elaboración Propia).

El otro tipo de docencia que se ha desarrollado en el Servicio de Oncología Médica es la que se denomina externa. Este tipo de docencia está vinculado a cursos, conferencias, simposiums y demás formas de enseñanza que no están reguladas por ninguna ley, aunque se reconoce su valor científico. Justamente, al no estar vinculadas a ningún cuerpo legislativo, no existe obligación ninguna en su impartición, por lo que su existencia o no va a depender de múltiples factores: intereses y necesidades científicos, existencia o no de foros sobre temas similares, colaboraciones con otras entidades... Dentro de la docencia externa, se pueden distinguir asimismo, dos separaciones en función de la institución o persona que organiza el acto docente: de generación interna en caso de que se gestione y organice desde el Servicio de Oncología Médica (bien a través de uno de los componentes o como servicio médico) o de generación externa, en caso de que sea cualquier institución la que se responsabilice del acto docente y exista una colaboración del Servicio de Oncología Médica o de alguno de sus componentes. Los tipos de acto más común que se puede encontrar en este tipo de docencia son: las jornadas, conferencias, cursos,

simposiums y congresos. Este tipo de docencia puede ser considerado un indicador en varios aspectos. En el caso de generación interna, el que un Servicio Médico genere actos docentes con éxito, en un arco temporal amplio, indica por una parte, la capacidad de innovación, pero además es un indicador de la alta calidad del acto. Asimismo, si en congresos especializados, conferencias y jornadas que se repiten en el tiempo siempre existe algún ponente del Servicio de Oncología Médica, se demuestra nuevamente la calidad científica del servicio médico al que pertenece.

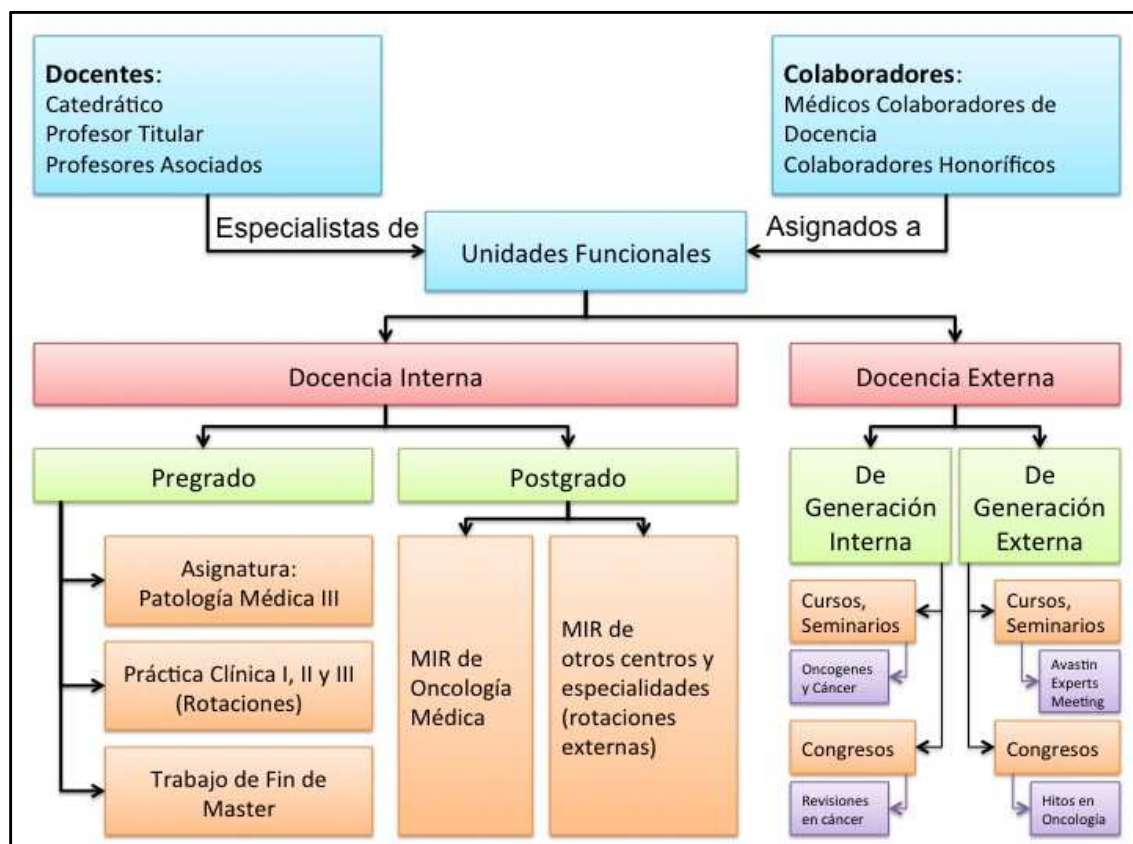


Figura 15: Estructura de la faceta docente del Servicio de Oncología Médica del HUCSC (Elaboración Propia).

c) La Faceta de Investigación.

Es quizás la faceta que más se ha modificado desde la creación del Servicio de Oncología Médica. Como se ha comentado anteriormente, la investigación oncológica en el HUCSC ha pasado por tres fases bien definidas. Y el fruto de estas es la renovada Unidad de Investigación en Oncología, que pretende reunir las distintas facetas de la Investigación Traslacional. En este sentido, su estructura en tres grandes unidades auxiliares y en una serie de alianzas

demuestra que el cambio metodológico de la investigación y la pretensión de trasladar los conocimientos de manera rápida y eficaz, se puede obtener. Las Unidades que forman esta faceta son:

- ✓ Unidad de Ensayos Clínicos: Es la unidad más antigua y su creación es inmediata a la del Servicio de Oncología Médica. Su función es la de atender y dar soporte a las Unidades Funcionales en cuanto al seguimiento de estudios clínicos y a los pacientes incluidos en ellos. Su estructura interna está planteada para atender el trabajo de manera efectiva y rápida teniendo en cuenta el número de estudios que se desarrollan en cada patología. La base son los Coordinadores de Ensayos que se definen como profesionales cualificados con conocimientos en el desarrollo de ensayos clínicos que junto al equipo médico investigador y al personal de enfermería de investigación, adhiriéndose a las normas de la buena práctica clínica (NBPC), ejecuta el desarrollo del ensayo clínico. Las funciones desempeñadas son múltiples y variadas^{133, 134, 135}:

- Participación en Reuniones de Investigación en el proceso de desarrollo del ensayo clínico y en las visitas de selección del centro y de inicio del ensayo clínico.
- Gestión administrativa propia del ensayo y con el Comité Ético de Investigación Clínica del centro (solicitud, aclaraciones, dictamen, documentación específica), con la Dirección del Centro (conformidad del centro, contratos económicos, memorias, etc.), con el Promotor (acuerdo de confidencialidad, compromiso del investigador, aceptación del protocolo, enmiendas, etc.).
- Gestión de procedimientos con los distintos servicios médicos (Farmacia, Análisis Clínicos, Radiología y Medicina Nuclear, Anatomía Patológica, etc).
- Selección de pacientes y registro en el ensayo clínico incluyendo la obtención del Consentimiento Informado así como la información al paciente sobre el EC (programación de visitas, solicitud de pruebas, información acerca de la medicación de estudio).
- Cumplimentación del cuaderno de recogida de datos (CRD). Los datos deben ser medidos y registrados, introducidos en las

bases de datos, clasificados, analizados y verificados, archivados y publicados. Resolución de queries, discrepancias o aclaraciones así como notificación de Acontecimientos Adversos Graves (SAES).

- Mantenimiento del Archivo del Investigador así como control y seguimiento del reclutamiento del centro. Comunicación con el monitor/promotor. Monitorización periódica (interna y externa) y auditorias (del promotor, de las autoridades sanitarias).
- ✓ Enfermería de Investigación: Es una sección de la Unidad de Ensayos Clínicos, compuesta como su nombre indica, por personal de enfermería. Son, junto los investigadores, las personas que tienen mayor relación con los pacientes que participan en los ensayos y colaboran activamente con los coordinadores de los estudios para que todos los procedimientos se lleven a cabo correctamente. En este sentido, sus funciones se organizan en dos vertientes, por una parte, las clínicas y, por otra, las de investigación y de gestión^{136, 137}:
- Clínicas:
 - Realización de pruebas complementarias como tests de embarazo, electrocardiogramas, pulsioximetría, urianálisis...
 - Cumplimentación de escalas y cuestionarios (escala visual del dolor, consumo de analgésicos, cuestionarios de calidad de vida, diarios de medicación, etc...).
 - Registro de constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura), peso, talla, superficie corporal y ECOG.
 - Investigación y Gestión:
 - Mantenimiento de la contabilidad del producto en investigación junto con el Farmacéutico.
 - Dispensación y adiestramiento en la toma de la medicación oral de estudio y registro de las horas de infusión de la medicación intravenosa.
 - Programación, extracción, procesamiento, almacenaje y envío externo de muestras biológicas (sangre, orina, tejidos, biopsias) para estudios farmacogenómicos y

evaluación de parámetros de seguridad de los fármacos.
Programación y realización de estudios farmacocinéticos.

- Registros de temperatura, tanto de la zona de almacenamiento de la medicación de estudio como de las neveras y congeladores donde se mantiene medicación o muestras biológicas.
- Programación, junto al equipo investigador, las visitas y pruebas complementarias del paciente.

✓ Laboratorio de Oncología Molecular: Su creación es producto de la necesidad de contar con un laboratorio de investigación preclínica que sirviera de apoyo a la labor de investigación que se realiza en el Servicio de Oncología. Desde un punto de vista asistencial da soporte y atención a todas las Unidades Funcionales que solicitan determinaciones de biomarcadores, pero además es la base preclínica sobre la que se apoyan gran parte de los estudios clínicos y la mayor parte de los proyectos de investigación que se realizan. Asimismo, es centro de referencia nacional en determinación de biomarcadores para la vía KRAS-NRAS y de Cáncer Familiar a nivel Comunidad de Madrid. Asimismo, el Laboratorio de Oncología Molecular colabora desde hace años con diversas instituciones de investigación de renombre como son el CNIO, el CSIC o la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, entre otras, y participa en programas europeos como es el CIMBA (7º Programa Marco de la Unión Europea). En este sentido, su incorporación ha permitido ampliar y desarrollar las líneas de investigación del Servicio de Oncología Médica, al contar con investigadores preclínicos que aportan una serie de técnicas y conocimientos que no están al alcance del investigador clínico.

✓ Unidad de Gestión en Investigación Traslacional: Es la última de las unidades creadas dentro de la faceta asistencial y su objetivo es ser un apoyo transversal al resto de unidades de investigación, así como colaborar cuando es necesario en la faceta asistencial y de docencia. Sus

funciones, aunque posteriormente se expliquen y describan de manera más amplia, se pueden resumir en:

- Preparación y gestión de expedientes administrativos de cualquier estudio de investigación, que no se considere en un ensayo clínico así como gestión directa de los proyectos de investigación de agencias competitivas (Instituto de Salud “Carlos III”, Comisión Europea...) o entidades privadas (AECC, Fundación Mutua Madrileña...).
- Elaboración de literatura gris, especialmente informes y memorias de actividad, así como colaborar en el desarrollo de manuales de procedimientos en el ámbito de la investigación.
- Diseño de herramientas de apoyo para la investigación del Servicio de Oncología Médica.
- Gestión de estudios no intervencionistas, retrospectivos, epidemiológicos...

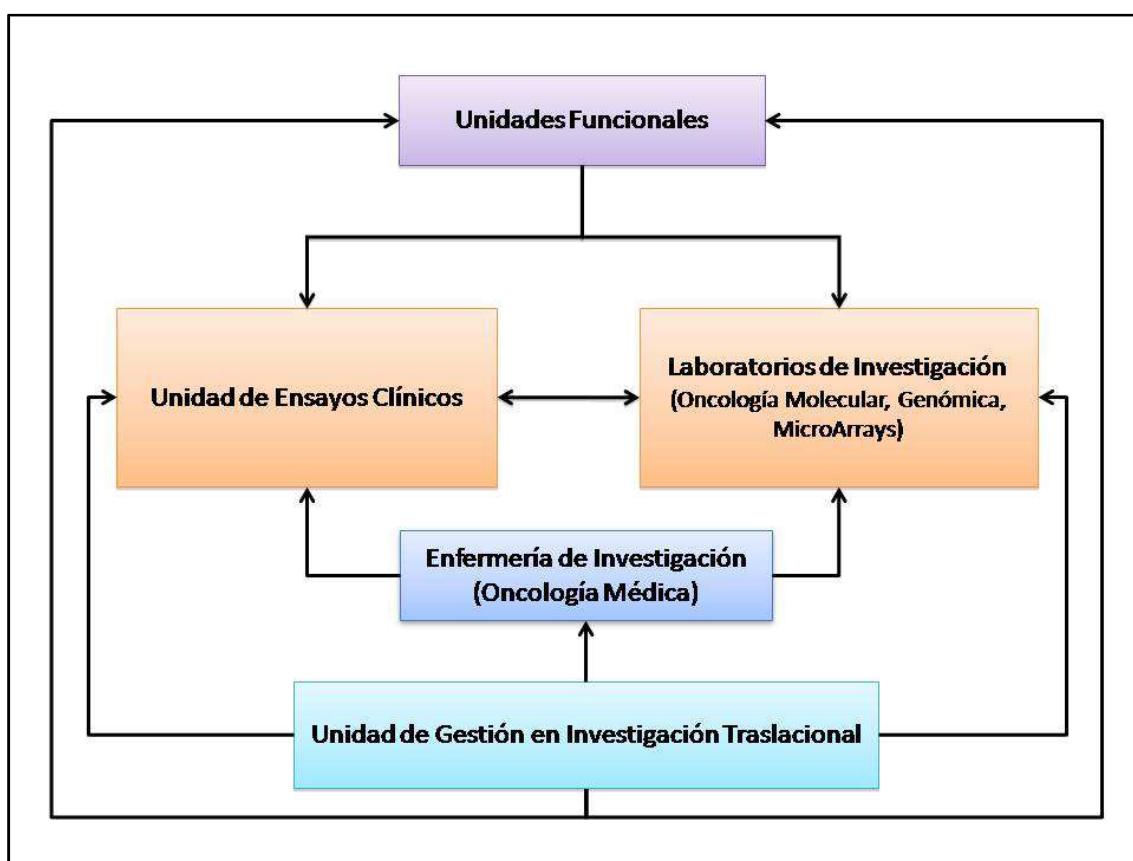


Figura 16: Estructura de la faceta de investigación del Servicio de Oncología Médica del HUCSC (Elaboración Propia).

I.2.3. Futuras perspectivas del Servicio de Oncología Médica

Queda claro que el Servicio de Oncología Médica se ha ido adaptando no sólo a los cambios metodológicos sino además a las necesidades de sus usuarios (pacientes, estudiantes...). Fruto de este proceso es la creación del Instituto de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos en el 2012, como resultado de toda la evolución histórica desde su creación en 1982. El recién creado Instituto de Oncología recoge toda la tradición americana de los AcademicHealth Center y de los cambios metodológicos de la Investigación Traslacional, centrándose en el paciente oncológico. Para ello, este instituto no cuenta exclusivamente con la Oncología Médica como especialidad médica, sino además con la Oncología Radioterápica y con la Hematología, especialidades afines. Junto a estos tres pilares, se establecen una serie de alianzas externas e internas que permiten desarrollar la misión del instituto de manera eficaz y eficiente.

La base de la estructura del Instituto se encuentra en la subdivisión por unidades funcionales de los servicios, siendo el Servicio de Oncología Médica, el eje central a través del que se canalizan el resto de elementos (servicios ofertados, alianzas, procedimientos...), como queda reflejado en la siguiente figura.

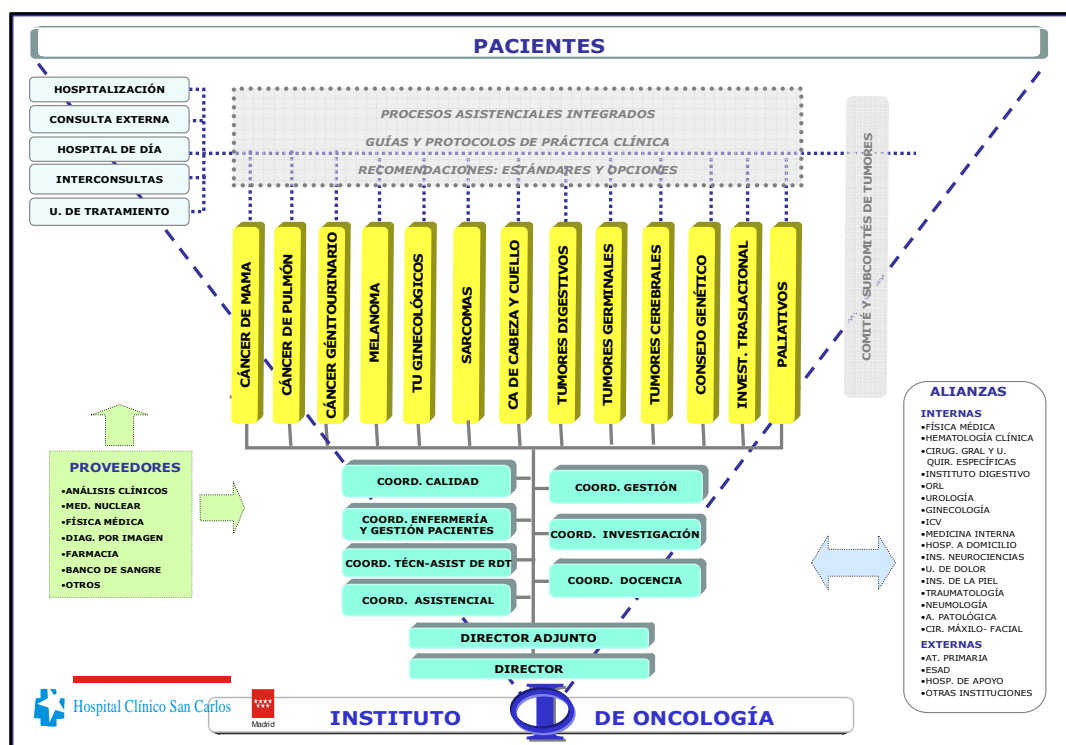


Figura 17: Estructura del Instituto de Oncología del HCSC (Díaz-Rubio).

Esta estructura permite llevar a cabo los distintos objetivos que conforman la visión del instituto, que es *“la atención a los pacientes oncológicos y a las personas sanas del sistema sanitario público del área asignada al hospital, con el objetivo de conseguir los mejores resultados en términos de calidad, eficacia y eficiencia para mejorar su salud y calidad de vida. Esta atención al usuario del sistema es integradora e incluye todos los aspectos del proceso asistencial”*¹³⁸. Por otra parte, la actividad multidisciplinar mediante los comités de tumores es crítica y necesaria para aumentar la calidad de los servicios ofertados. Asimismo, la docencia y la formación continuada es inherente a la asistencia y a la investigación, dada la integración del Instituto en un Hospital Universitario de referencia. Es por ello que el instituto realiza de manera habitual una investigación de tipo Traslacional e interrelaciona las facetas asistencial, docente e investigadora.

Con la creación del Instituto de Oncología del Hospital Clínico San Carlos, se han establecido además una serie de líneas estratégicas que le permitirán crecer y desarrollarse. Estas directrices, que recogen buena parte de la gestión del Servicio de Oncología, tratan distintas áreas como la gestión clínica, la calidad, los procedimientos, aunque existen ciertos puntos que son la base del sistema de funcionamiento del instituto:

- Tratamiento integral de los pacientes y diseño de una política de calidad integral.
- Actualización permanente de la cartera de servicios.
- Avanzar en la incorporación de nuevas tecnologías a Oncología Radioterápica (2º acelerador, braquiterapia y técnicas especiales)
- Avanzar hacia la integración completa en los procesos de Hematología Clínica y Cuidados Paliativos.
- Establecer una red-clínica de cáncer: con Atención Primaria para la rápida atención a la sospecha diagnóstica y el correcto tratamiento de procesos terminales en la atención domiciliaria, con otros hospitales de menor complejidad y formalizar nuevas alianzas estratégicas (Cirugía, Anatomía Patológica, etc.).

Como se puede comprobar, todos los avances tecnológicos y científicos aportados por la investigación, permiten la mejora de cada uno de los servicios que componen el instituto, pero además, permiten ofertar al paciente la última tecnología disponible a

colaterales igual de importante para el paciente y su calidad de vida, como son la existencia de otras comorbilidades, el apoyo psicológica o la dieta. De esta manera, el paciente es tratado de una manera Traslacional (multidisciplinar, perspectiva clínica y básica, reducción de plazos y procedimientos diagnósticos y pronósticos...), independientemente de que participe en un estudio clínico o realice alguna acción vinculada a la investigación.

No es posible, en estos momentos, presentar datos de la actividad de la Unidad de Patología Mamaria, al no disponer de datos suficientes, ya que su funcionamiento apenas llega al año de trabajo, por lo que sus resultados se deberán analizar en un futuro. Por otra parte, están vía de desarrollo tres unidades más dentro del Instituto: Cáncer de Pulmón y Vías Respiratorias, Tumores Digestivos y Linfomas, que verán la luz a lo largo de los años 2014 y 2015.

Capítulo II

Metodología de Investigación

II.1. Hipótesis y Objetivos

Hipótesis:

La Unidad de Gestión de Investigación Traslacional (UGIT) resulta una unidad útil, aportando un valor añadido al Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos (HUCSC), en lo que se refiere a las facetas de Investigación y Docencia que se realizan en dicho servicio.

Objetivos:

- Contextualizar el Servicio de Oncología Médica del HUCSC a través de su producción científica durante el periodo 2008 a 2013 considerando los siguientes indicadores seleccionados:
 - El número de Ensayos Clínicos realizados en el Servicio de Oncología Médica y su distribución
 - La existencia y desarrollo de Estudios No Intervencionistas
 - La producción y evolución de las Publicaciones Científicas vinculadas a la Faceta de Investigación
 - La generación y ponderación de participación de Patentes.
- Analizar la actividad y productividad de la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional
 - Establecer la participación de la unidad en las facetas desarrolladas por el Servicio de Oncología Médica para el periodo de referencia, así como las actividades realizadas en cada faceta.
 - Evaluar la unidad en el contexto en el que desarrolla su actividad en el Servicio de Oncología Médica.
 - Realizar un análisis comparado de las unidades dependientes de la Faceta de Investigación de los servicios de oncología médica del HUCSC y de otros centros para establecer diferencias y semejanzas, así como la existencia o no de otras UGIT.
 - Establecer la utilidad de la UGIT para los investigadores en relación al tiempo invertido en los procesos.

II.2. Material y Métodos

II.2.1. Introducción.

El presente trabajo de investigación estructura la hipótesis del estudio en dos objetivos:

1. Contextualizar el Servicio de Oncología Médica del HUCSC a través de su producción científica durante el periodo 2008 a 2013.
2. Analizar la actividad y productividad de la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional

Para poder demostrar la posible utilidad y la aportación de un valor añadido de la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional al Servicio de Oncología del Hospital Clínico San Carlos, es necesario conocer y establecer el contexto científico de dicho servicio y el papel de dicha unidad en el mismo.

El periodo temporal que abarca el estudio es el sexenio establecido entre los años 2008 y 2013. Esta acotación temporal está justificada por los siguientes motivos:

- Hasta el año 2008 no se crea la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional por lo que no es posible obtener datos para el presente estudio anteriores a dicha fecha. Asimismo, si la hipótesis del trabajo pretende establecer la utilidad y el valor añadido de dicha unidad, es recomendable recopilar la información desde el inicio de la unidad.
- La existencia de fuentes de información fiables en cuanto a los datos aportados en relación a los distintos aspectos que se analizan en el presente estudio. Este punto se analiza y explica con mayor detalle en cada uno de los apartados que conforman los objetivos del trabajo.
- Ya que la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional es joven en relación a otras unidades de investigación del Servicio de Oncología Médica (epígrafe I.2.2, página 76 y siguientes), es preciso tener datos de su actividad durante un periodo mínimo de años para poder obtener resultados analizables y establecer

conclusiones. El sexenio elegido permite la recopilación de información y la posibilidad de estudiar su evolución.

- Sólo existe una excepción para las Publicaciones Científicas, ya que el periodo analizado cubre desde el año 1982 hasta el 2013. Esta excepción será aclarada y justificada en el apartado correspondiente.

II.2.2. Universo de Estudio.

El universo analizado en el presente trabajo de investigación es la Unidad de Investigación del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Dicha unidad se ha estructurado desde la Jefatura de Servicio en distintas unidades funcionales, con metas y objetivos establecidos y con recursos humanos propios para poder cumplir con las funciones asignadas, como se puede observar en el siguiente esquema:

COORDINADOR GENERAL (Jefatura de Servicio)		Eduardo Díaz-Rubio	
MÉDICOS ADJUNTOS	José Luís González Larriba (Jefe de Sección)	LABORATORIO DE ONCOLOGÍA MOLECULAR	Trinidad Caldés (C)
	Antonio Casado Herráenz		Miguel de la Hoya
	Pedro Pérez Segura		Atocha Romero
	Javier Sastre Varela		Pilar Garre
	José Ángel García Sáenz		Inmaculada Bando
	Fernando Moreno Antón		Alicia Tosar
	Javier Puente Vázquez		Patricia Llovet
	Beatriz García Paredes	LABORATORIO DE MICROARRAYS	Beatriz Pérez-Villamil
	Aránzazu Manzano Fernández	LABORATORIO DE GENÓMICA	M ^a Luisa Maestro (C)
UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS	M ^a Rosario Alfonso (C)		Marta Vidaurreta
	M ^a Jesús Domínguez		Silvia Veganzones
	Sandra Merino		Sara Rafael
	Pilar de la Torre		Beatriz Mediero
	Covadonga Vidal		Virginia de la Orden
ENFERMERÍA DE INVESTIGACIÓN	BelénCobaleda	DOCUMENTACIÓN EN INVESTIGACIÓN	
	Julio de la Torre		Bárbara Sanchíz
	Sonia Delgado		
	Isabel Díaz		

Tabla 12: Recursos Humanos destinados a la Unidad de Investigación del Servicio de Oncología Médica (Elaboración Propia). C: Coordinador de Unidad.

Asimismo, y para una mejor comprensión del presente trabajo, por cada objetivo se especifican los apartados que lo componen, y por cada uno de ellos se clasifica la

información en cuatro categorías: finalidad, periodo de estudio, fuentes de información y tratamiento de los datos obtenidos. En caso necesario, se realiza una justificación o nota explicativa en el apartado que se considere oportuno.

II.2.3. Metodología para el Objetivo nº 1.

Para cumplir el primer objetivo, que pretende contextualizar el Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos a través de la investigación realizada, se sistematizan los datos en cuatro apartados para su mejor recopilación, análisis y elaboración de resultados, que se definen y explican a continuación. Se emplearán los indicadores de producción científica establecidos por el Instituto de Salud “Carlos III” del Ministerio de Economía y Competitividad (www.isciii.es) al ser el estándar nacional de evaluación y los más aceptados a nivel internacional. Los indicadores de producción científica son:

A) Ensayos Clínicos.

A.1. *Finalidad:* Realizar un estudio sobre el número de ensayos realizados en el Servicio de Oncología Médica y se analiza su evolución.

A.2. *Periodo de Estudio:* 2008 a 2013

A.3. *Fuentes de Información:* Registro de Ensayos Clínicos y Estudios del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos.

A.4. *Tratamiento de los Datos Obtenidos:* La información remitida por el CEIC en forma de listado contiene los siguientes datos (título del estudio, investigador principal, fechas de aprobación y cierre, tipo de estudio y código EUDRACT o de referencia). Dicha información se sistematiza y clasifica en una base de datos Excel, donde se establecen los siguientes campos: nº de estudio, fecha de inicio, fecha de fin, tipo de estudio fase del ensayo, unidad funcional responsable y promotor. La información es codificada sustituyendo el código alfabético por el código numérico y se realiza un estudio descriptivo, que se presenta en el apartado de resultados, examinando la muestra desde la perspectiva de las Unidades Funcionales, la Tipología de Estudios y el Promotor.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Nº Estudio	28	37	115					
2	Fecha Aprobación	21/11/2008	03/03/2011	Fecha no disponible					
3	Fecha Cierre	Abierto	Abierto	28/06/2012					
4	Tipo de Estudio	5	3	2					
5	1.- Fase I								
6	2.- Fase II								
7	3.- Fase III								
8	4.- Fase IV								
9	5.- Observacionales, No Intervencionistas								
10	Unidad Funcional Responsable	3	1	4					
11	1.- U. de Mama								
12	2.- U. de Pulmón, Genitourinarios, Melanoma								
13	3.- U. de T. Digestivos, Germinales y Neuroendocrinos								
14	4.- U. de Ginecológicos, Sarcomas, GIST y Origen Desconocido								
15	5.- U. de Tumores Cerebrales, ORL y Consejo Genético								
16	6.- Otros								
17	Promotor	3	2	1					
18	1.- Industria								
19	2.- Grupo Cooperativo								
20	3.- Académico								
21									

Figura 19: Plantilla de la base de datos para la sistematización de la información aportada por el CEIC con tres ejemplos aleatorios (Elaboración Propia).

A.5. Notas Aclaratorias:

- Para la obtención de la información, y en virtud de lo establecido en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, se realizó una solicitud al CEIC que, siguiendo el procedimiento pertinente, proporcionó el listado de estudios aprobados para el periodo de referencia (2008 a 2013).
- La elección del CEIC como fuente de información versus las grandes bases de datos como ClinicalTrials.gov o el Registro Español de Estudios Clínicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios española viene justificada porque:
 - o El Registro Español de Estudios Clínicos está incompleto, ya que solo figura la información de estudios desde el año 2013, por lo que gran parte de los datos del periodo de referencia del presente trabajo no podrían ser encontrados en esta fuente de información. Asimismo, tampoco es posible usar dicho registro para la comparación con los datos aportados del CEIC por el mismo motivo.

- ClinicalTrials.gov, considerada como base de datos de referencia, es una herramienta eficaz, y cubre el periodo temporal establecido en el presente estudio. El problema es que la información que aporta puede resultar incompleta ya que la notificación de los estudios es de obligado cumplimiento en Estados Unidos, pero no lo es en los países europeos, por lo que, estudios que no incluyan centros americanos pueden no aparecer en el registro.
- Existen estudios de investigación no clasificables como ensayos clínicos, tipo los FIS o similares (Convocatorias Públicas y Privadas) o los puramente académicos, que no figuran en el registro español del Ministerio de Sanidad debido a que no incluyen estudios con medicamentos. Sin embargo, estos estudios si figuran en el registro del CEIC, ya que deben de contar con la aprobación del Comité para poder realizarse.
- Los estudios aprobados por el CEIC y realizados en el Servicio de Oncología Médica que no pueden ser clasificados como ensayos, al no ser intervencionistas ni tener las características de este tipo de estudios clínicos, son incluidos en la categoría Otros, siendo posteriormente analizados como Estudios No Intervencionistas para su mejor análisis.
- En relación a los Ensayos Clínicos se diferencia entre Ensayos Acumulados y Nuevos Ensayos, para una mejor comprensión de los datos. Los Nuevos Ensayos son aquellos que se aprueban por parte del Comité de Ética en un año determinado del periodo de referencia, pasando a formar parte de los Ensayos Acumulados en los siguientes años hasta su fecha de cierre. Los Ensayos Acumulados, por lo tanto, son todos los estudios que se mantienen activos (fase de reclutamiento, de seguimiento...) desde el año siguiente a su aprobación por parte del CEIC hasta el momento del cierre o hasta el 2013, año de finalización del periodo de referencia para el presente trabajo de investigación.

B) Estudios No Intervencionistas.

B.1. *Finalidad:* Llevar a cabo la cuantificación de los Estudios No Intervencionistas realizados en el Servicio de Oncología Médica y su relación respecto a los Ensayos Clínicos.

B.2. *Periodo de Estudio:* 2008 a 2013

B.3. *Fuentes de Información:* Registro de Ensayos Clínicos y Estudios del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos.

B.4. *Tratamiento de los Datos Obtenidos:* La información remitida por el CEIC y analizada en el punto anterior referido a ensayos clínicos permite realizar un subestudio de la categoría Otros. Para la comparación entre los datos globales de Ensayos Clínicos y de Estudios No Intervencionistas (ENIs) se emplea el coeficiente de correlación de Pearson, que permite establecer el grado de relación de las dos variables. De esta manera, se pretende identificar la posible existencia de relación entre la presencia de Ensayos y la de ENIs. Como análisis complementario, además, se incluye anualmente el estudio de la relación existente entre los ENIs y los Ensayos, tanto para los Acumulados, como para los de nueva aprobación. El resultado, expresado en porcentaje, sirve para facilitar el análisis de los datos y la posterior discusión de los mismos. El tratamiento de los datos y el análisis de la correlación de Pearson se realizan a partir de la base de datos de Excel creada para los Ensayos Clínicos.

B.5. *Notas Aclaratorias:*

- En relación a los ENIs, no se tiene en cuenta a que unidad funcional está asignado el Investigador Principal del estudio debido a la gran variedad de los mismos. Asimismo, al tratarse de estudios combinados entre investigación preclínica y clínica tradicional, es decir, totalmente multidisciplinarios y traslacionales, puede ocurrir que el Investigador Principal designado no esté asignado a la unidad que lleva a cabo el estudio por lo que se ha obviado la clasificación por unidades funcionales.

- Dentro de la categoría ENI, se encuentran los estudios de biomarcadores (predictivos o pronósticos), la validación de Micro-RNA o Microarrays para una patología tumoral específica o las recogidas de datos clínicos referentes a algún aspecto relevante de la práctica clínica habitual. Esta categoría puede recoger cualquiera de los estudios que se hayan realizado en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos, siempre y cuando cumpla dos condiciones: haya sido aprobado por el Comité de ética del centro y no forme parte de un ensayo clínico (enmienda o subestudio).
- Se incluye en el epígrafe de resultados una selección de Estudios No Intervencionistas realizados en el Servicio de Oncología Médica para una mejor comprensión de este tipo de estudios.

C) Publicaciones Científicas.

C.1. *Finalidad:* Cuantificar el número de artículos publicados por los miembros del Servicio de Oncología Médica desde la creación de dicho servicio y se establece su correlación con los Ensayos Clínicos (incluyendo los ENIs como categoría Otros) para el periodo de referencia.

C.2. *Periodo de Estudio:* 1982 a 2013, con un subestudio para los años 2008 a 2013.

C.3. *Fuentes de Información:* Las fuentes de información consultadas son las bases de datos bibliográficas de Ciencias de la Salud: Pubmed, WOK y Scopus.

C.4. *Tratamiento de los Datos Obtenidos:* Se crea una base de datos para recoger la información obtenida consistente en un número de artículos que se agrupa cada cuatro años. Asimismo, en la base de datos se clasifica cada artículo según la pertenencia a una corriente de investigación u otra (Clásica versus Traslacional).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Nº Artículo	75	89	101	138	140			
2	Año	1999	2001	2005	2012	2012			
3	IF	3,193	5,213	2,487	6,578	3,73			
4	Investigación	1	2	1	2	2			
5	1.- Clásica								
6	2.- Traslacional								
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									

Figura 20: Plantilla de la base de datos para la sistematización de la información de los artículos obtenidos con cinco ejemplos aleatorios (Elaboración Propia).

Con los datos, se realiza una representación gráfica y se marcan las líneas de tendencia automáticamente para un mejor análisis de los resultados. Para completar la información de las publicaciones, se realiza una cuantificación del Factor Impacto de dichas publicaciones, tomando como referencia el Journal Citation Report de 2012. A cada artículo producido de la búsqueda se le asigna el IF de la revista en la que está publicado. En caso de que dicha publicación periódica no tenga índice de impacto, el valor asignado es igual a 0. El valor anual del Impact Factor es igual a la suma de los IF de los artículos. Asimismo, para el periodo de referencia del presente estudio, se realiza un subanálisis para verificar si existe algún tipo de relación entre las publicaciones y los Ensayos Clínicos (tanto Nuevos como Acumulados) a través del Coeficiente de Correlación de Pearson.

C.5. Notas Aclaratorias:

- En el caso de las publicaciones periódicas se varía el periodo temporal de estudio ampliándolo por los siguientes motivos:
 - o La falta de fuentes de información fidedignas para la obtención de datos sobre estudios clínicos anteriores a 2007 – 2008, fecha de inicio del Registro Normalizado del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos.

- La necesidad de justificar la existencia de investigación desde la creación del Servicio de Oncología Médica: al no poder obtener datos sobre ensayos o estudios clínicos anteriores a 2007 y 2008, los artículos representan una fuente de información secundaria, ya que son el resultado de dichos estudios.
- La Investigación Traslacional, como se explica en el Capítulo I, es un cambio metodológico continuo que se inició con el cambio de siglo, por lo que para contextualizar su presencia en el Servicio de Oncología Médica, es necesario poder presentar datos de la realidad en la que se produce el cambio. Las publicaciones periódicas reflejan de manera objetiva este proceso y este contexto, ya que cómo se ha comentado anteriormente, son los únicos datos disponibles anteriores al 2007.
- Puesto que el periodo de referencia para el presente trabajo ha sido establecido en 2008 – 2013, se lleva a cabo un análisis de las publicaciones realizadas en estas fechas para verificar si existe una relación con los estudios que se efectúan en el servicio y, en caso de que exista, de qué tipo de relación se trata.
- Todos los Impact Factor se actualizan con los valores publicados en el JournalCitationReport de 2012 para poder homogeneizar los resultados.
- Para la obtención de los artículos y publicaciones periódicas se realizan los siguientes pasos.
 - La búsqueda bibliográfica en las bases de datos consiste en usar como término de búsqueda el nombre de los distintos miembros del Servicio de Oncología Médica, y en obtener los listados de artículos por cada una de las bases de datos.
 - Con los tres listados obtenidos se realiza una comparación de las publicaciones y se verifica que cada artículo se encuentre en la respuesta dada por las bases de datos. Este proceso aporta la ventaja de eliminar artículos duplicados (cuando dos o más miembros del

servicio escriben el mismo artículo) y verificar la existencia de dicha publicación. Como producto final se obtiene un único listado.

- La asignación del artículo a una categoría de investigación (ya sea clínica tradicional o traslacional) se efectúa en función del contenido del artículo. Para ello, se realiza un análisis de las palabras clave y del resumen y de las conclusiones de los artículos. Existen además una serie de palabras que sirven como base para definir la categorización de los artículos, tales como biomarcador (en todos sus posibles ejemplos: CTC, RAS, HER2, Translocación de ALK, Expresión de EGFR...), polimorfismo, metodología o nuevas dianas.

D) Patentes.

D.1. *Finalidad*: Estudiar la participación de los distintos agentes en la creación de una patente donde participa un equipo multidisciplinar.

D.2. *Periodo de Estudio*: 2008 a 2013.

D.3. *Fuentes de Información*: Expedientes de Solicitud de Patentes P201132151 y P201230250

D.4. *Tratamiento de los Datos Obtenidos*: La ponderación de la participación de los distintos servicios médicos en cada una de las patentes se obtiene de la lectura detallada del expediente de la misma. Dicha ponderación refleja la participación activa de cada uno de los equipos que intervienen en la creación de la innovación. Para clarificar la ponderación, además, se crean una serie de cuatro ítems donde se refleja la importancia de cada uno de los servicios médicos en las labores y procesos vinculados a cada uno. Posteriormente, sobre esas clases y a partir de cada uno de los procesos descritos en el expediente administrativo, se asigna un valor que posteriormente se refleja en porcentaje.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Patente P201230250										
2	Anatomía Patológica	Proceso 25	EM	Proceso 26	TD	Proceso 28	EM				
3	Cirugía Torácica	Proceso 2	SPDT	Proceso 5	SPDT	Proceso 6	TD				
4	Inmunología	Proceso 35	TD	Proceso 36	EM	Proceso 37	SPDT				
5	Laboratorio de MicroArrays	Proceso 26	TD	Proceso 27	TD	Proceso 28	EM				
6	Servicio de Oncología Médica	Proceso 1	EM	Proceso 2	SPDT	Proceso 5	SPDT				
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											

Figura 21: Base de datos para la clasificación de procesos de la patente P201230250, con una selección de los procesos asignados a cada servicio y los ítems a ponderar (Elaboración Propia). EM: Equipo Multidisciplinar. TD: Tecnología Disponible. SPDT: Selección de Pacientes y Datos Clínicos. PP: Ponderación de Participación.

D.5. Notas Aclaratorias:

- Los ítems que se ponderan con la lectura de cada una de las patentes son:
 - Equipo Multidisciplinar: participación directa en el equipo multidisciplinar, y las responsabilidades asociadas de coordinación y gestión.
 - Tecnología Disponible: aportación de tecnología y uso de la misma al desarrollo de la patente.
 - Selección de Pacientes y Datos Clínicos: Establecimiento de criterios de inclusión y exclusión de uso de la innovación disponible, así como de recopilación de datos y de información para completar la aplicación innovadora.
 - Ponderación de Participación: porcentaje estimado de participación en el desarrollo a partir de los tres puntos anteriores y la consecución de procesos establecidos en el expediente.
- Los ítems ponderados en función de los procedimientos establecidos en los expedientes son comunes para ambas patentes, aunque no así la composición

de los equipos multidisciplinares. A parte de las ponderaciones en porcentaje de ambos equipos por cada una de las patentes, se realiza una ponderación general de ambas ya que los equipos coinciden en su mayor parte.

- Considerando que, durante el desarrollo del presente trabajo de investigación, ambas patentes se encuentran en procedimiento de estudio por parte del Ministerio de Industria para su inscripción final y que por lo tanto, la información contenida en los expedientes es sensible hasta la resolución del expediente, todos los datos de los procedimientos, así como parte de la información técnica y científica se han codificado.
- El acceso a los expedientes de ambas patentes es posible debido a que entre los autores de las mismas figuran varios miembros del Servicio de Oncología Médica que han accedido a permitir la consulta de los expedientes. La información de carácter técnico y científico no ha sido copiada, registrada, publicada o reproducida de ninguna manera de acuerdo con lo establecido en la legislación vigente (Ley 10/2002, de 29 de Abril, por la que se modifica la ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, para la incorporación al derecho español de la Directiva 98/44/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de julio, relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas).

II.2.4. Metodología para el Objetivo nº 2.

En lo que se refiere al segundo objetivo, esto es analizar la actividad y productividad de la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional, se han establecido cuatro apartados para su mejor comprensión. En este sentido, se trata de cuantificar y categorizar las labores de la Unidad de Investigación Traslacional, así como contextualizar dicha unidad dentro del Servicio de Oncología Médica. De la misma manera, se pretende establecer una comparación de las unidades de investigación del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos y de otros centros, para verificar si, como se ha expuesto en el Capítulo I, la Investigación Traslacional como nueva metodología científica se ha implantado en los centros sanitarios españoles. Por último, para establecer la utilidad de la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional, se lleva a cabo un análisis de horas invertidas en la realización de tareas

vinculadas a dicha unidad y que son útiles a los miembros del Servicio de Oncología Médica. Como en el primer objetivo, se presenta a continuación la relación de aspectos a estudiar clasificando la información por ítems.

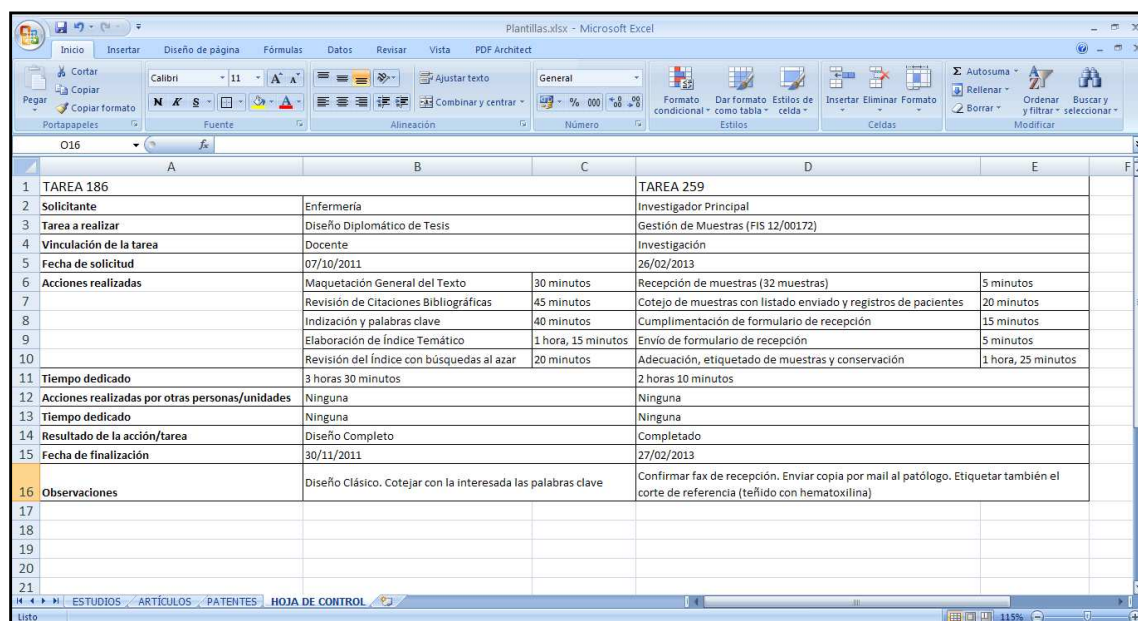
A) Unidad de Gestión de Investigación Traslacional: Labores y Procesos.

A.1. *Finalidad:* Establecer la participación de la unidad en las facetas desarrolladas por el Servicio de Oncología Médica para el periodo de referencia, así como las actividades realizadas en cada faceta.

A.2. *Periodo de Estudio:* 2008 a 2013.

A.3. *Fuentes de Información:* Hoja de Registro de Actividades y hoja de Control de Actividades cumplimentadas y realizadas en la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional.

A.4. *Tratamiento de los Datos Obtenidos:* La información que recogen las hojas de Registro y Control está estructurada en los siguientes campos: solicitante, tarea a realizar, vinculación de la tarea, fecha de solicitud, acciones realizadas, tiempo dedicado, acciones realizadas por otras personas/unidades, tiempo dedicado, resultado de la acción/tarea, fecha de finalización y observaciones.



	A	B	C	D	E	F
1	TAREA 186			TAREA 259		
2	Solicitante	Enfermería		Investigador Principal		
3	Tarea a realizar	Diseño Diplomático de Tesis		Gestión de Muestras (FIS 12/00172)		
4	Vinculación de la tarea	Docente		Investigación		
5	Fecha de solicitud	07/10/2011		26/02/2013		
6	Acciones realizadas	Maquetación General del Texto	30 minutos	Recepción de muestras (32 muestras)	5 minutos	
7		Revisión de Citaciones Bibliográficas	45 minutos	Cotejo de muestras con listado enviado y registros de pacientes	20 minutos	
8		Indización y palabras clave	40 minutos	Cumplimentación de formulario de recepción	15 minutos	
9		Elaboración de Índice Temático	1 hora, 15 minutos	Envío de formulario de recepción	5 minutos	
10		Revisión del índice con búsquedas al azar	20 minutos	Adecuación, etiquetado de muestras y conservación	1 hora, 25 minutos	
11	Tiempo dedicado	3 horas 30 minutos		2 horas 10 minutos		
12	Acciones realizadas por otras personas/unidades	Ninguna		Ninguna		
13	Tiempo dedicado	Ninguna		Ninguna		
14	Resultado de la acción/tarea	Diseño Completo		Completado		
15	Fecha de finalización	30/11/2011		27/02/2013		
16	Observaciones	Diseño Clásico. Cotejar con la interesada las palabras clave		Confirmar fax de recepción. Enviar copia por mail al patólogo. Etiquetar también el corte de referencia (teñido con hematoxilina)		
17						
18						
19						
20						
21						

Figura 22: Hoja de Registro y Control, versión de 2010, donde se registran las tareas asignadas, con dos ejemplos seleccionados de las facetas de Docencia e Investigación (Elaboración Propia).

Las tareas se agrupan en categorías normalizadas y en caso necesario, se establece una subdivisión de dichas categorías por facetas (asistencial, de investigación y docente). La valoración de la dedicación expresada en porcentaje es el resultado de la suma del tiempo dedicado a cada una de las actividades las veces que se solicite sobre el total de horas de trabajo realizado.

A.5. *Notas Aclaratorias:*

- Las hojas de Registro y de Control de Actividades se crearon junto con la unidad en el 2008, como herramienta base para poder establecer qué procesos y qué labores eran los que mejor se podían realizar y evitar duplicaciones de funciones. Ambas herramientas se unificaron en 2010 definitivamente.
- Las tareas asignadas a la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional están relacionadas con la gestión de datos y de información, así como su manejo, y con la generación de documentos secundarios y literatura gris.

B) Evaluación de la Unidad.

B.1. *Finalidad:* Evaluar la unidad en el contexto en el que desarrolla su actividad en el Servicio de Oncología Médica.

B.2. *Periodo de Estudio:* 2008 a 2013.

B.3. *Fuentes de Información:* Para la evaluación de la unidad en el contexto del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos, se emplean las hojas de Registro de Actividades y las de Control de Actividades cumplimentadas y realizadas en la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional, sobre todo la información recopilada en el apartado de Observaciones. Para el análisis comparado con otros centros sanitarios se accede a la información publicada en soporte electrónico de las webs de los centros seleccionados.

B.4. *Tratamiento de los Datos Obtenidos:* Se realiza un análisis DAFO y un estudio de Benchmarking. La información recogida de las páginas web se sistematiza en una base de datos de Excel, cuyos campos son: unidad de ensayos (coordinación y/o gestión

administrativa), enfermería de investigación, Laboratorio de Investigación, UGIT (o unidad similar) y colaboración con otros servicios médicos (especificando cual).

B.5. *Notas Aclaratorias:*

- La realización del Análisis DAFO permite conocer las amenazas y oportunidades de la unidad a nivel externo y de relación con otras entidades e instituciones, y las fortalezas y debilidades a nivel interno, dentro del propio Servicio de Oncología Médica.

C) Comparación con otros centros sanitarios

C.1. *Finalidad:* Realizar un análisis comparado de las unidades dependientes de la Faceta de Investigación de los servicios de oncología médica del HUCSC y de otros centros para establecer diferencias y semejanzas, así como la existencia o no de otras UGIT.

C.2. *Periodo de Estudio:* 2008 a 2013.

C.3. *Fuentes de Información:* Se accede a la información publicada en soporte electrónico de las webs de los centros seleccionados.

C.4. *Tratamiento de los Datos Obtenidos:* Se realiza un estudio de Benchmarking. La información recogida de las páginas web se sistematiza en una base de datos de Excel, cuyos campos son: unidad de ensayos (coordinación y/o gestión administrativa), enfermería de investigación, Laboratorio de Investigación, UGIT (o unidad similar) y colaboración con otros servicios médicos (especificando cual).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
	Centro	U. Ensayos Clínicos Coord. de Ensayos	Gestión Adm.	Enfermería de Investigación	Laboratorio de Investigación	UGIT o similar	AP	A. Clínicos	Cirugías	Inmunología	Farmacia	Medicina Preventiva	Otros	Observaciones	
3	Hospital 1	X		X	X		X	X	X		X		X	Urgencias, Hematología	
4	Hospital 2	X					X	X	X		X		X	Cardiología	
5	Hospital 3	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	Reumatología	
6	Hospital 4	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	Alergia, Cardiología, Radiología	
7	Hospital 5	X					X	X	X				X	Farmacología	
8	Hospital 6	X	X	X	X		X	X	X			X	X	Microbiología	
9	Hospital 7	X	X		X		X	X	X	X			X	Radiología, Cardiología	
10	Hospital 8	X					X	X	X				X	Hematología	
11	Hospital 9	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	Unidad de Estudios Preclínicos. Hematología, Cardiología	
12	Hospital 10	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	Unidad de Estudios Preclínicos. Radiología	
13	Hospital 11	X					X	X	X			X	X	Urgencias	
14	Hospital 12	X	X	X			X	X	X	X	X		X	Radiología	

Figura 23: Hoja de Recogida de Datos para el análisis comparativo de Benchmarking (Elaboración Propia).

C.5. Notas Aclaratorias:

- El estudio de Benchmarking pretende establecer qué servicios y productos dependientes de la unidad de investigación ofrecen los servicios de oncología médica de distintos centros sanitarios entre los que se encuentra el Hospital Clínico San Carlos. Para el análisis, y visto que no es necesario saber cuáles son los servicios de oncología seleccionados, los hospitales elegidos se codifican mediante un código alfanumérico. Sin embargo, y en aras de una mayor transparencia, se indican a continuación las Comunidades Autónomas donde se ubican los centros sanitarios:

- Andalucía
- Aragón
- Cataluña
- Comunidad Valenciana
- Cantabria
- Madrid
- Principado de Asturias

D) Ingeniería de Procesos: Inversión de Tiempo.

D1. *Finalidad:* Conocer la utilidad de la UGIT para los investigadores en relación al tiempo invertido en los procesos de Formación y Docencia.

D2. *Periodo de Estudio:* 2008 a 2013.

D3. *Fuentes de Información:* Hoja de Registro de Actividades realizada en la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional.

D4. *Tratamiento de los Datos Obtenidos:* Por cada una de las actividades de cada Faceta realizada por la UGIT, se establece una estimación media del tiempo dedicado, no sólo por dicha unidad sino por el investigador. Por otra parte, se cuantifica el número de veces que se llevan a cabo las actividades, por lo que el producto de las horas estimadas por cada actividad por las ejecuciones de tarea, da como resultado el número de horas estimados de realización por la Unidad de Gestión de la Investigación Traslacional y del Investigador, siendo la diferencia de ambos resultados el dato que justifica la existencia o no de ahorro de tiempo.

D5. *Notas Aclaratorias:*

- Las horas estimadas para el investigador es una estimación media ya que en el Servicio de Oncología Médica existen varios investigadores, cada uno de ellos con pericias y habilidades adquiridas distintas y diferentes, por lo que ha sido necesario establecer un perfil que pudiera cubrir a todos ellos.
- Las hojas de Registro y Control son documentos de orden y uso interno de la unidad que sirven como base para la estimación de tiempos y el establecimiento de funciones y procesos de la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional.

Finalmente, es necesario aclarar que, dado que el análisis estadístico que se realiza no es de gran dificultad ni requiere funciones de estadística o cálculo especiales, se emplea el programa ofimático Excel, que incluye las herramientas de representación y fórmulas estadísticas necesarias para el desarrollo del presente trabajo de investigación.

Capítulo III

Resultados

III.1. Indicadores Científicos del Servicio de Oncología Médica del HCSC.

A) ENSAYOS CLÍNICOS

Los datos disponibles (2008 - 2013) permiten analizar por una parte el conjunto general de los ensayos y estudios clínicos abiertos (independientemente de su *status*: en reclutamiento, seguimiento, pendiente de cierre...) y los estudios que se inician cada año, tras la aprobación del CEIC del hospital. En relación, a los nuevos estudios que se ofertan anualmente el Gráfico 1 demuestra un punto máximo en el año 2009 con 72 estudios aprobados y abiertos en el Servicio de Oncología, mostrando en los años siguientes (2010 y 2011) un mínimo de 45, que se ha ido incrementando en los sucesivos años de manera logarítmica, como se puede comprobar con líneas de tendencia. La primera línea de tendencia corresponde al color salmón y refleja la tendencia relativa de cada año, considerando siempre por cada punto, el valor anterior y posterior. La segunda línea de tendencia, en naranja, demuestra en términos absolutos la tendencia lineal general del periodo analizado, demostrando un crecimiento lento pero constante.

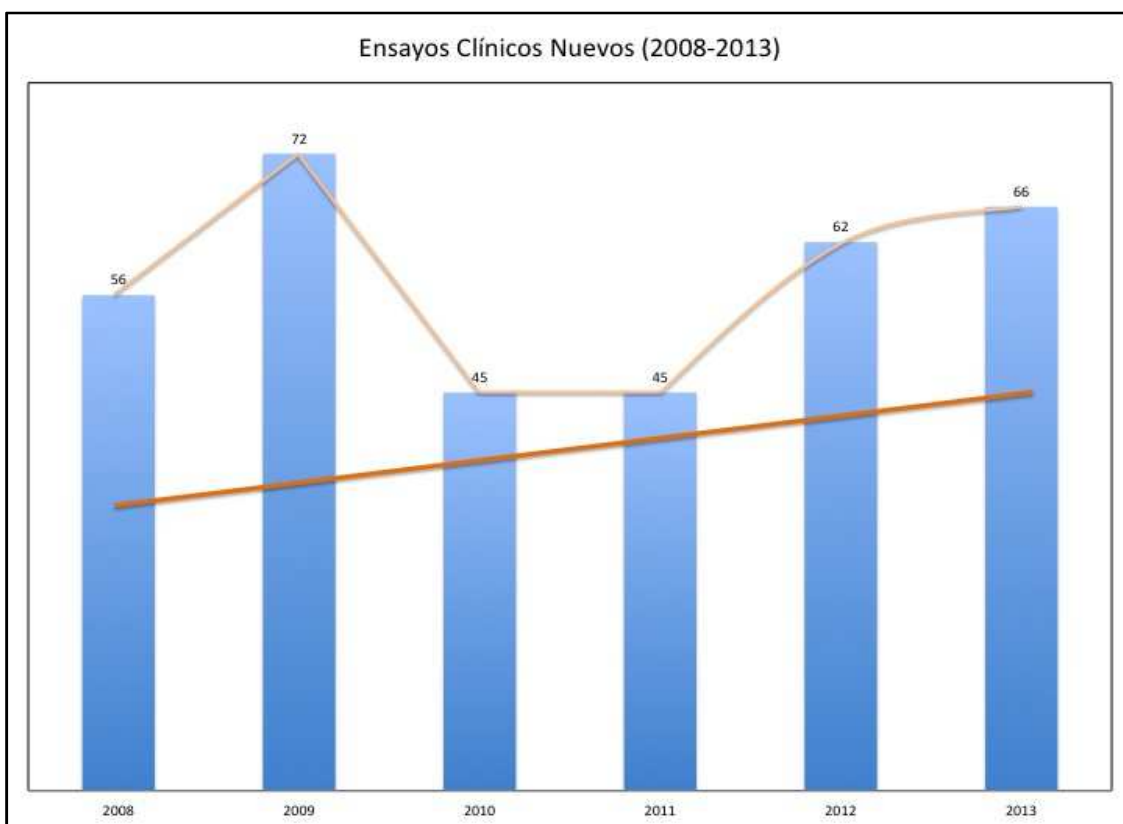


Gráfico 1: Líneas de tendencias en los estudios nuevos para el periodo comprendido entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).

Por otra parte, si se analizan el total de ensayos clínicos en el sexenio 2008 – 2013, se puede observar como las líneas de tendencias son opuestas al caso anterior. En la tendencia relativa, se puede observar un máximo de 259 ensayos acumulados en el año 2008, con un mínimo en 2010 de 187. Existe, sin embargo, un patrón establecido en los datos de los ensayos acumulados: a un punto de máximo (año 2008), le corresponde al año siguiente un descenso importante (204), para continuar con una pequeña remontada y descender al valor del mínimo para el intervalo analizado (187 ensayos). La tendencia absoluta, por otra parte, es descendente y continua, al contrario de lo que sucede para los nuevos ensayos.

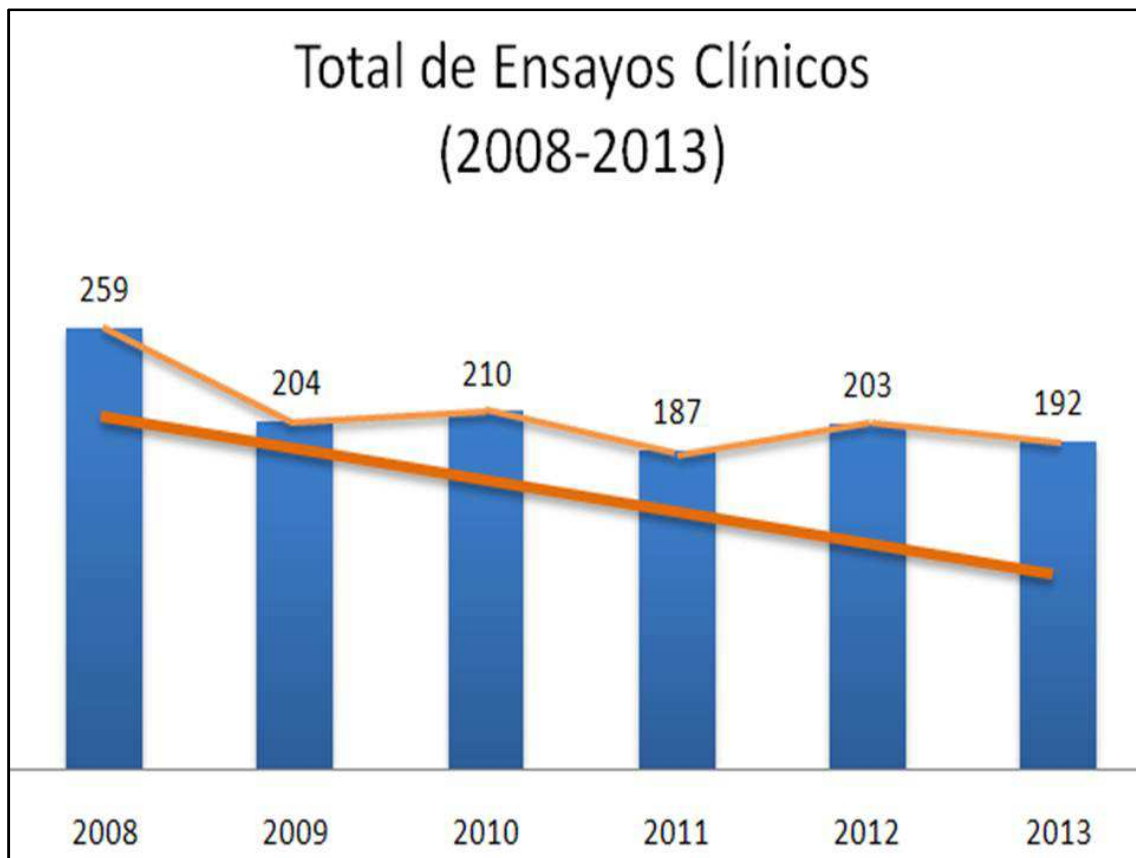


Gráfico 2: Líneas de tendencias en los estudios acumulados para el periodo comprendido entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).

En el subanálisis realizado por unidades funcionales, se pueden leer los siguientes datos.

ENSAYOS CLÍNICOS NUEVOS						
Unidad	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Digestivo, Germinales, Neuroendocrinos	14	11	8	4	8	6
Mama	13	31	6	12	17	16
Pulmón, Genitourinarios, Melanoma	10	8	15	12	13	19
Ginecológicos, Sarcoma, Origen Desconocido, GIST	12	10	5	8	8	8
Cabeza y Cuello, Cerebrales, Consejo Genético	4	5	4	7	6	8
Otros	3	7	7	2	10	9
TOTAL	56	72	45	45	62	66
ENSAYOS CLÍNICOS ACUMULADOS						
Unidad	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Digestivo, Germinales, Neuroendocrinos	38	40	42	33	30	26
Mama	118	48	53	50	58	60
Pulmón, Genitourinarios, Melanoma	30	29	30	32	36	36
Ginecológicos, Sarcoma, Origen Desconocido, GIST	37	45	34	34	40	37
Cabeza y Cuello, Cerebrales, Consejo Genético	15	19	15	16	19	20
Otros	21	23	36	22	20	13
TOTAL	259	204	210	187	203	192

Tabla 13: Ensayos Clínicos nuevos y acumulados anuales por unidad funcional (Elaboración Propia).

La representación gráfica resultante son los gráficos 3A y 3B, donde a simple vista se puede observar como la Unidad de Mama es la que destaca con una variabilidad mayor en el tiempo para el caso de los Nuevos Ensayos, mientras que en el caso de los Acumulados es la de Cabeza y Cuello, Cerebrales y Consejo Genético.

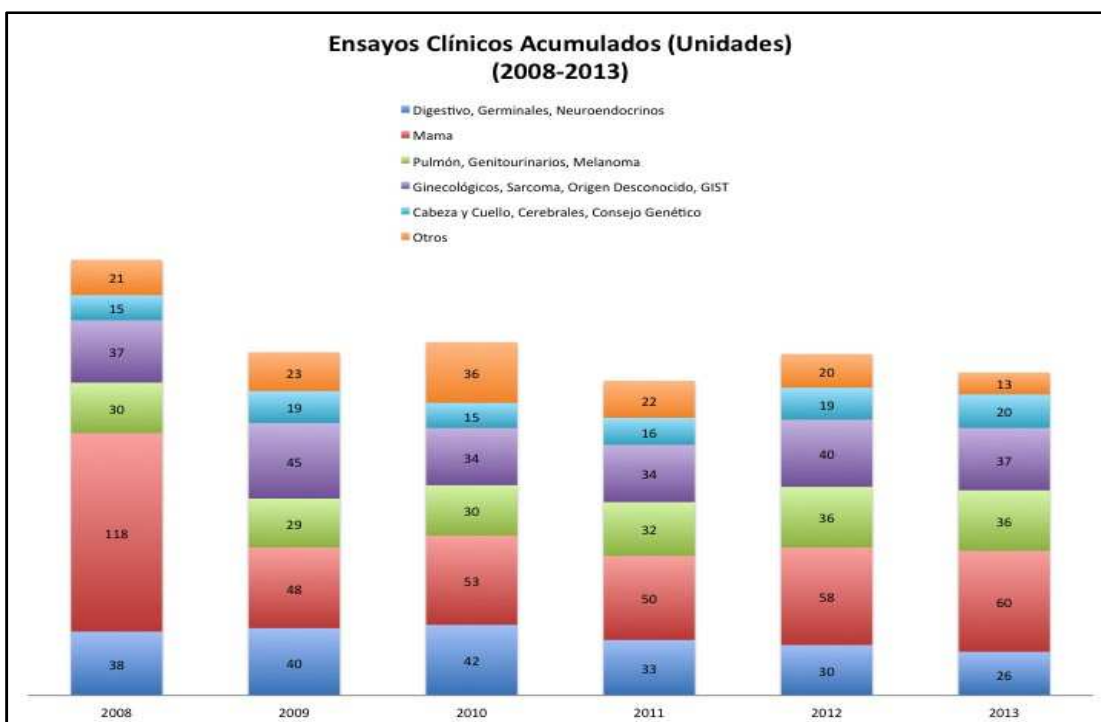


Gráfico 3A: Total de Ensayos y Otros Estudios entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).

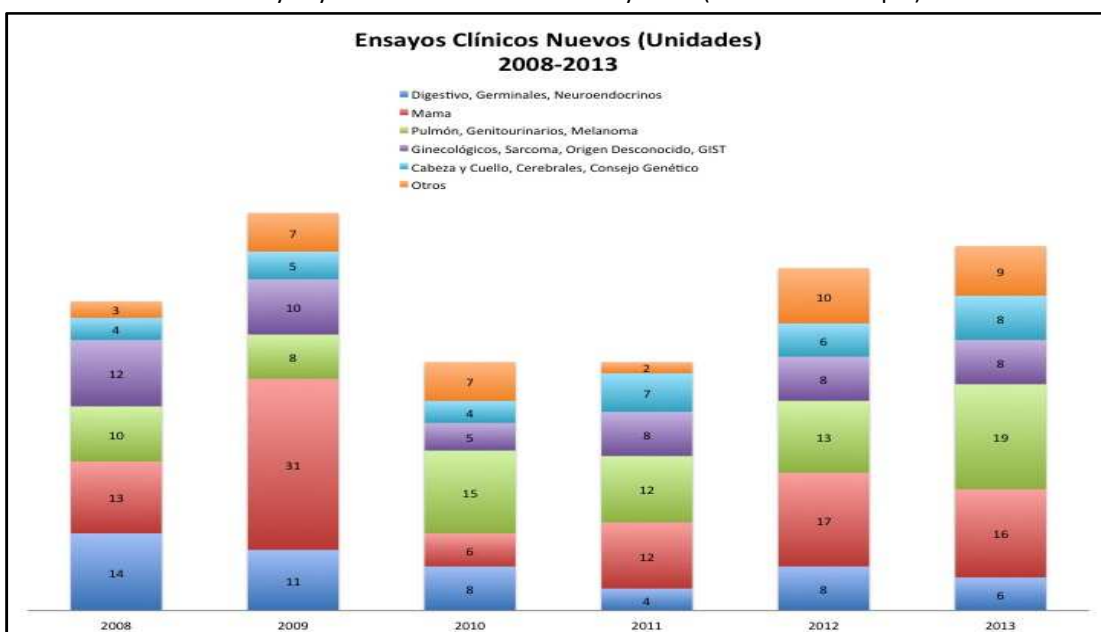


Gráfico 3B: Total de nuevos Ensayos entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).

Si se analizan el total de ensayos por el tipo de fase, se puede observar una preponderancia importante de los ensayos fases II y III, respecto a los fase I, IV y Otros (epidemiológicos, observacionales...). Dentro de estas dos fases, el fase III es el que mayor número de estudios acumula, aunque en los años 2010 y 2011 es superado por los fase II, a pesar de que la diferencia entre ambos es mínima (Gráfico 4A). Es interesante destacar también el incremento de la categoría “Otros” respecto sobre

todo a los estudio fase I, a partir de 2011. De media, (Gráfico 4B), se obtienen unos resultados similares al análisis anual para el periodo referenciado.

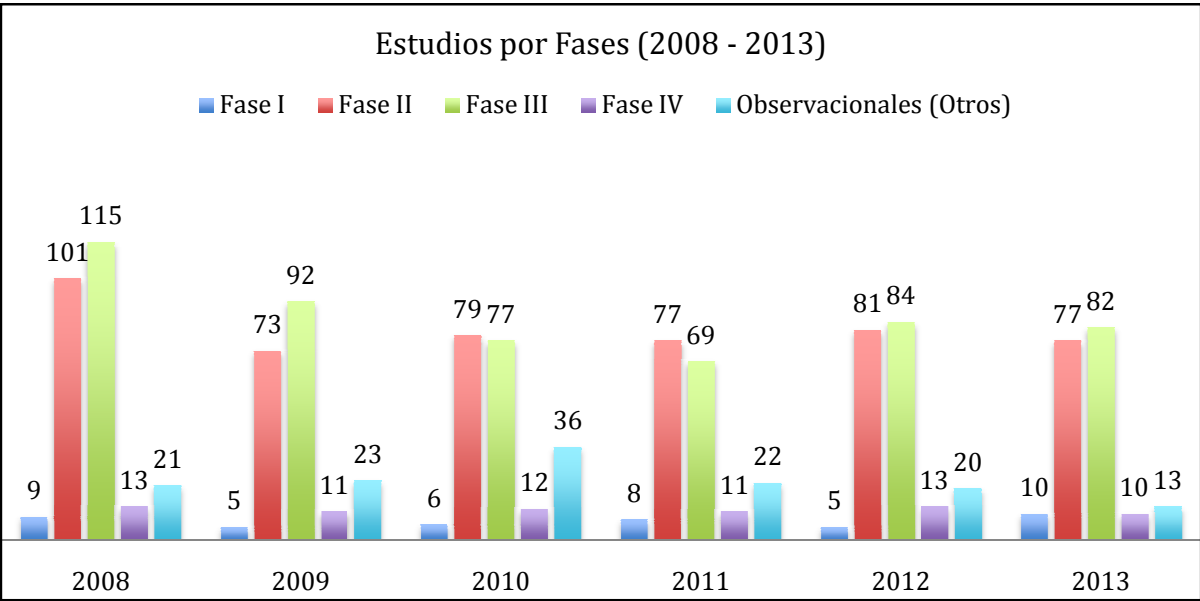


Gráfico 4A: Distribución del total de Ensayos por fases entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).

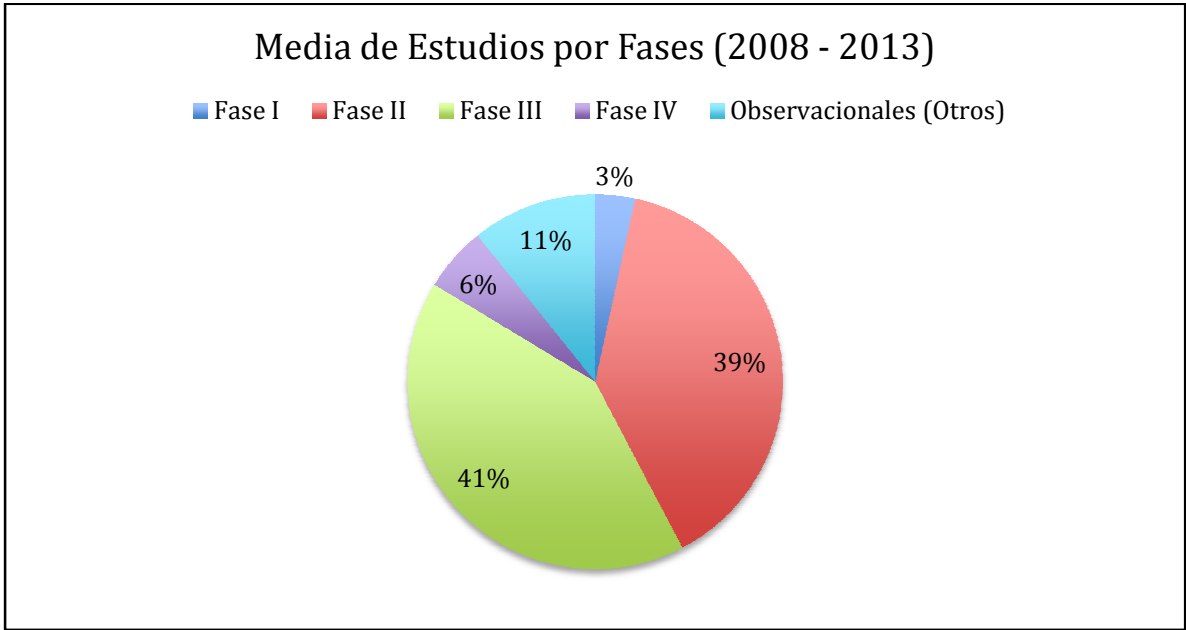


Gráfico 4B: Distribución media de Ensayos por fases (Elaboración Propia).

Si se analizan los mismos datos pero agrupándolos por el tipo de promotor del estudio (Gráfico 5A), se puede observar como la industria farmacéutica es la que obtiene el mayor porcentaje todos los años estudiados, seguida por los grupos cooperativos, y por último por los estudios de carácter académico. Aunque existe un fuerte descenso de estos últimos desde 2011, siguen estando presentes en el Servicio de Oncología

Médica (Gráfico 5B) y queda claro por el primer gráfico, que es la industria farmacéutica la que cubre ese desplazamiento, ya que su tendencia se eleva.

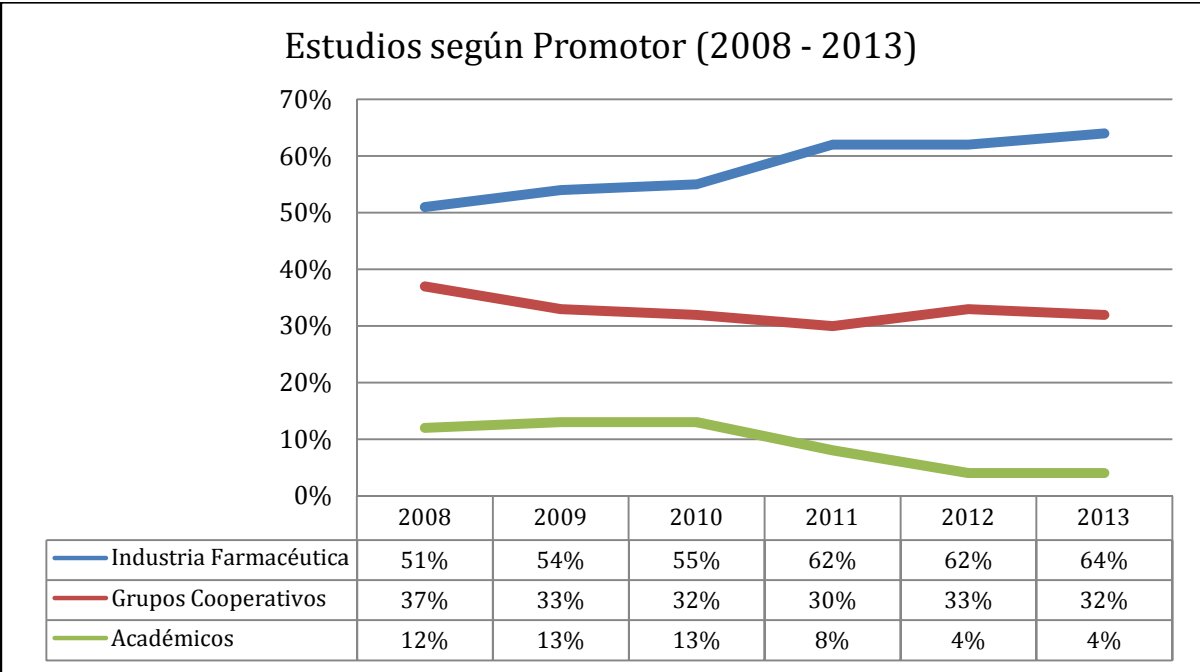


Gráfico 5A: Distribución del total de Ensayos por promotores entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).

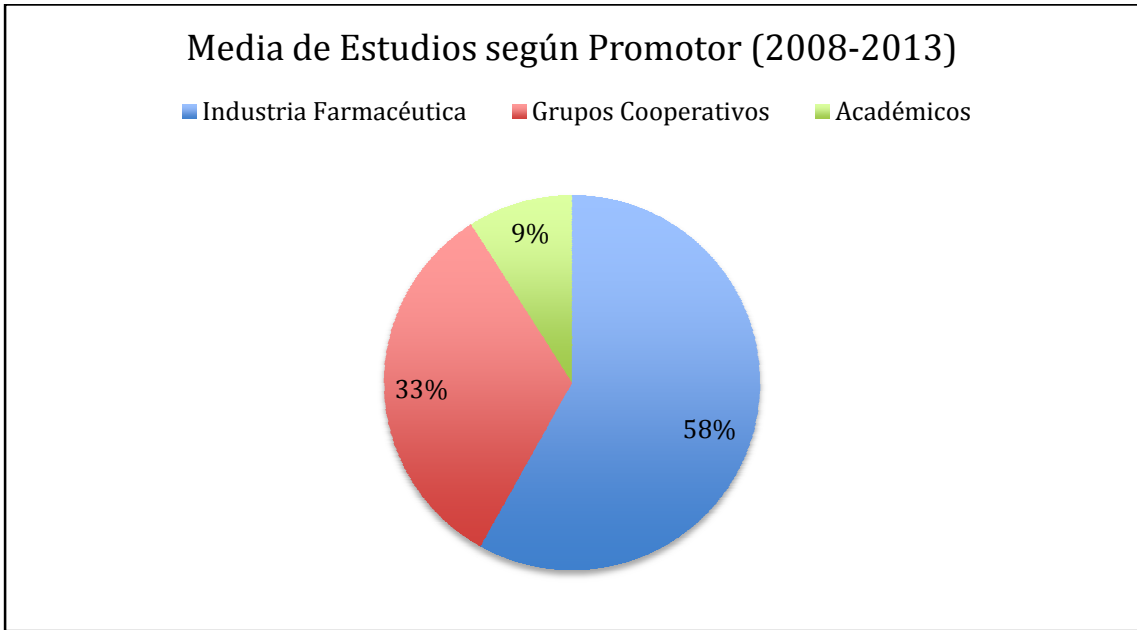


Gráfico 5B: Distribución media de Ensayos por fases (Elaboración Propia).

B) ESTUDIOS NO INTERVENCIONISTAS

Como se ha podido comprobar por el gráfico 3 (tanto A como B), este tipo de estudios, que se denominarán en adelante Estudios No Intervencionistas, están presentes para el periodo analizado del 2008 al 2013, a pesar de que no representan un número destacado del total de estudios acumulados y de nueva apertura, todos los años están presentes como demuestran los siguientes datos.

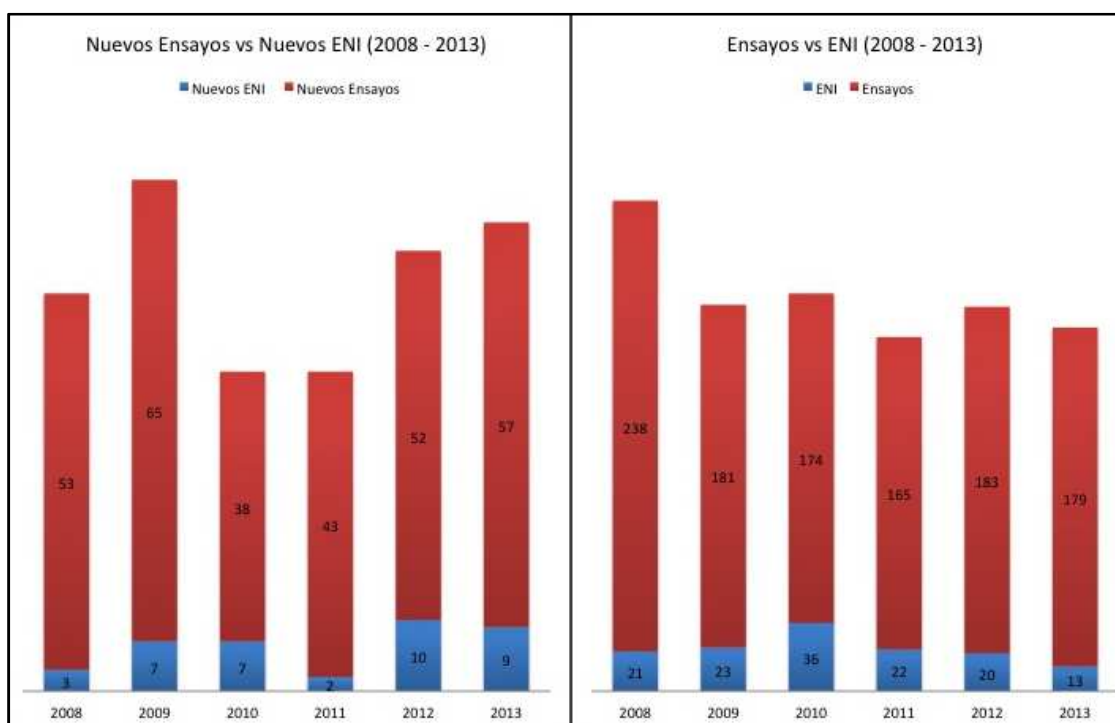


Gráfico 6: Comparación de ENI y ensayos entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).

Como queda claro por los gráficos, a partir del bienio 2009-2010, se puede encontrar un aumento de este tipo de estudio. En el apartado de Acumulados el máximo se da en 2010, para descender paulatinamente en los siguientes tres años, llegando al mínimo en el año 2013. Por el contrario, en el apartado de Nuevos ENI, se encuentra un mínimo en el año 2011, y un máximo para el año siguiente, con una correlación de Pearson inversa de -0,149.

Como datos complementarios, se presentan la siguiente tabla, donde se puede comprobar cómo respecto al primer año del periodo considerado, tanto los nuevos ENI como los acumulados aumentan su presencia respecto a los ensayos, llegando a ser incluso una quinta parte de los estudios que se realizan en el Servicio de Oncología tanto para los acumulados en el 2010, como de nuevos estudios en 2012.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Pearson
Nuevos ENI	3	7	7	2	10	9	0,31139119
Nuevos Ensayos	53	65	38	43	52	57	
TOTAL	56	72	45	45	62	66	
Nuevos ENI vs Nuevos Ensayos	6%	11%	18%	5%	19%	16%	
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Pearson
ENI Totales	21	23	36	22	20	13	- 0,1622355
Ensayos Totales	238	181	174	165	183	179	
TOTAL	259	204	210	187	203	192	
ENI vs Ensayos	9%	13%	21%	13%	11%	7%	

Tabla 14: Comparación de ENI y ensayos entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).

Como ejemplo de los denominados Estudios No Intervencionistas, se incluyen una selección de proyectos realizados en el Servicio de Oncología Médica durante los años analizados.

1. Financiación Pública

- PI060104. ESTUDIO DE CELULAS TUMORALES EN SANGRE PERIFERICA EN CANCER DE MAMA Y DE COLON. ESTUDIO DE SU VALOR PRONOSTICO Y DE SU RELACION CON EL TNM Y LA ENFERMEDAD METASTÁSICA
 - Entidad Financiera: Fondo Investigación Sanitaria (FIS). Periodo de vigencia: 2006-2008.
- RD06/0020/0021. RED DE CENTROS DE CÁNCER “GENOMICA DEL CANCER”
 - Entidad Financiera: Instituto de Salud Carlos III. Red de Centros de Cáncer. Periodo de Vigencia: 2007-2012
- RD06/0020/0021. RED TEMÁTICA DE INVESTIGACIÓN COOPERATIVA EN CÁNCER
 - Entidad Financiera: Instituto de Salud Carlos III. Red de Centros de Cáncer. Periodo de Vigencia: 2007-2012
- CONVENIO INSTITUTO CARLOS III-HCSC: ACCIÓN TRANSVERSAL DEL CÁNCER
 - Entidad Financiera: Instituto Carlos III. Periodo de Vigencia: 2008.
- PS09/00838. ESTUDIO DE BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE EFICACIA EN LA TERAPÉUTICA ANTI-EGFR EN EL CANCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON K-RAS NO MUTADO
 - Entidad Financiera: Instituto Carlos III. Periodo de Vigencia: 2010-2012.
- PI12/00172. MARCADORES MOLECULARES (CTC, KRAS, BRAF, INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES Y MICRORNAS) EN EL ESTADIO III DE CÁNCER DE COLON
 - Entidad Financiera: Instituto Carlos III. Periodo de Vigencia: 2013-2015.
- PI12/03104. VALIDATION OF APRATAXIN AS A BIOMARKER OF RESPONSE TO TOPOISOMERASE I INHIBITORS IN CANCER PATIENTS. Era-net On Translational Research (TRANSCAN)
 - Entidad Financiera: Instituto Carlos III. Comisión Europea. Periodo de Vigencia: 2013-2015.

- S2010/BMD-2326P. PATRONES DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA MEDIANTE TÉCNICAS DE MICROARRAYS EN EL CÁNCER DE COLON ESTADIO D. Grupo INMUNOTHERCAN.
 - Entidad Financiera: Comunidad de Madrid. Periodo de Vigencia: 2012-2015

2. Financiación Privada.

- MICRORNAS (miRNAS) PARA LA CLASIFICACION DE ENFERMOS CON CANCER DE COLON
 - Entidad Financiera: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Periodo de vigencia 2006-2008.
- ANÁLISIS DE LOS PERFILES DE MicroRNAs (miRNAs) Y SU COMBINACIÓN CON LOS RESULTADOS DE EXPRESIÓN MASIVA DE mRNAs EN CÁNCER DE COLON PARA LA CLASIFICACIÓN DE ENFERMOS
 - Entidad Financiera: Fundación Mutua Madrileña Automovilística. Periodo de Vigencia: 2007-2009
- ESTUDIO DE CÉLULAS TUMORALES EN SANGRE PERIFÉRICA EN CÁNCER DE MAMA Y COLON. ESTUDIO DEL VALOR PRONÓSTICO Y DE SU RELACIÓN CON EL TNM Y LA ENFERMEDAD METASTÁSICA
 - Entidad Financiera: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Periodo de Vigencia: 2007-2009.
- ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE MicroRNAs Y DE mRNAs PARA LA CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA COLORRECTAL
 - Entidad Financiera: Fundación Asociación Española Contra el Cáncer Ayuda. Periodo de Vigencia: 2007-2009.
- VALOR PRONÓSTICO DE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE COLON METASTÁSICO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA
 - Entidad Financiera: Fundación Mutua Madrileña Automovilística. Periodo de Vigencia: 2012-2014

C) PUBLICACIONES

Los datos obtenidos para el periodo 1982 a 2013 de las distintas bases de datos bibliográficas, demuestran que el número de artículos de los miembros del Servicio de Oncología Médica se han ido incrementando desde la creación del servicio médico hasta la actualidad, como figura en la siguiente tabla. Además del total de artículos publicados, se presentan también la clasificación de los mismos, según su metodología científica, pudiendo ser de Investigación Clásica o de Investigación Traslacional.

PERIODO	TOTAL	IC	IT
1982 - 1985	3	3	0
1986 - 1989	19	19	0
1990 - 1993	40	40	0
1994 - 1997	59	59	0
1998 - 2001	76	65	11
2002 - 2005	131	101	30
2006 - 2009	190	87	103
2010 - 2013	271	79	192

Tabla 15: Artículos del Servicio de Oncología, entre 1982 y 2013 (Elaboración Propia). IC: Investigación Clínica. IT: Investigación Traslacional.

El gráfico resultante también está dividido en dos partes. El primero, 7A, muestra la tendencia creciente del total de artículos en publicaciones indexadas. El segundo, 7B, muestra la distribución de los artículos en función de la metodología de investigación empleada, diferenciando no sólo con datos, sino con líneas de tendencia la Investigación Clásica de la Traslacional.

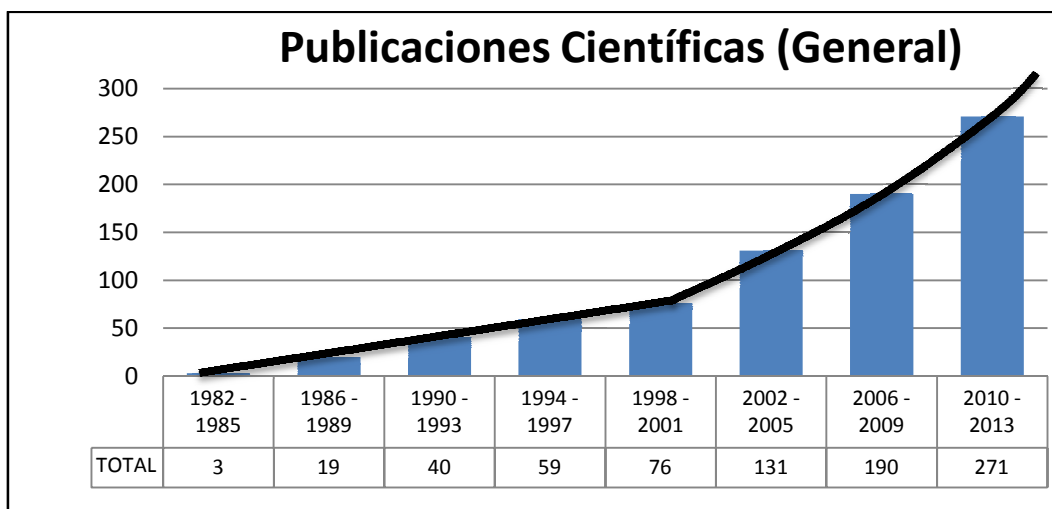


Gráfico 7A: Publicaciones Científicas del Servicio de Oncología Médica 1982-2013 (Elaboración Propia).

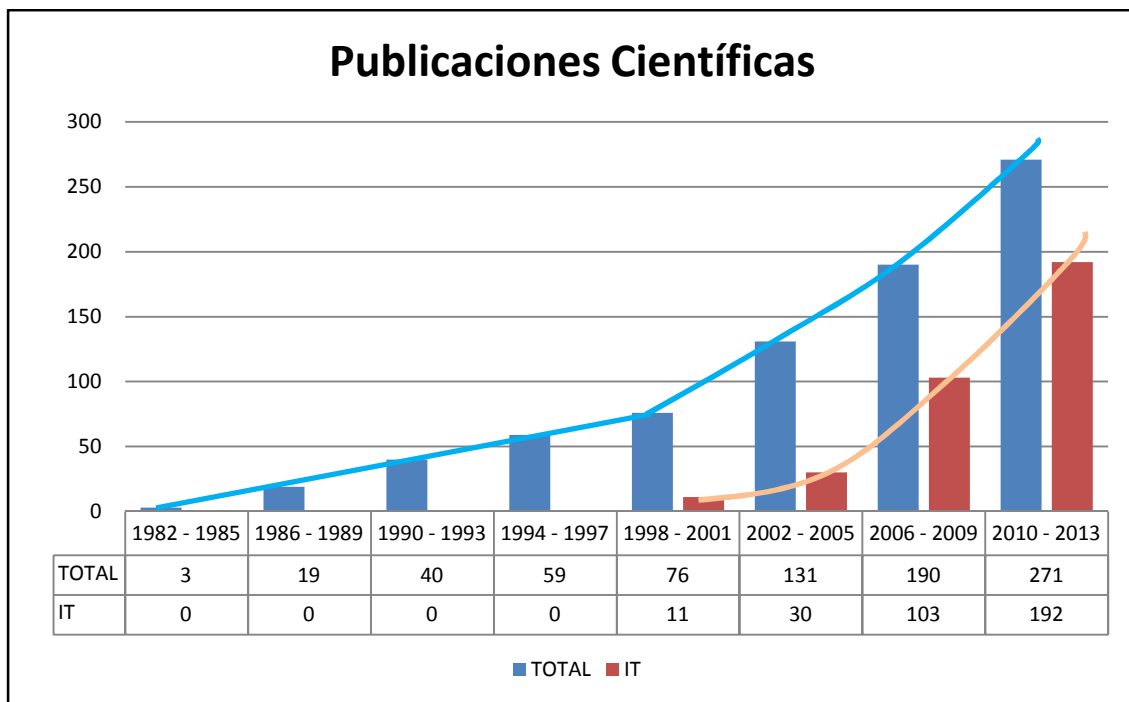


Gráfico 7B: Comparación de publicaciones científicas de Investigación Traslacional respecto al total de publicaciones (Elaboración Propia).

Vinculados a las publicaciones, se tienen que considerar no sólo el número de artículos publicados, sino el factor impacto de dicho artículo. A partir del Journal Citation Report de 2012, se han buscado e incluido los Impact Factor (IF) de los artículos descritos anteriormente, con los siguientes resultados:

AÑOS	TOTAL		Inv. Clásica		Inv. Traslacional	
	Artículos	IF	Artículos	IF	Artículos	IF
1982 - 1985	3	8,65	3	8,65	0	0
1986 - 1989	19	54,83	19	54,83	0	0
1990 - 1993	40	115,44	40	115,44	0	0
1994 - 1997	59	170,28	59	170,28	0	0
1998 - 2001	76	301,52	65	236,57	11	64,95
2002 - 2005	131	437,51	101	338,66	30	98,85
2006 - 2009	190	587,16	87	256,38	103	330,78
2010 - 2013	271	698,71	79	275,82	192	422,89

Tabla 16: Impact Factor de las publicaciones, según su pertenencia a la investigación Clásica o Traslacional (Elaboración Propia).

Como se puede observar por la gráfica a continuación, en los dos últimos intervalos de tiempo, el incremento en el IF total, se debe al incremento de artículos de Investigación Traslacional, que incluye un mayor valor de IF.

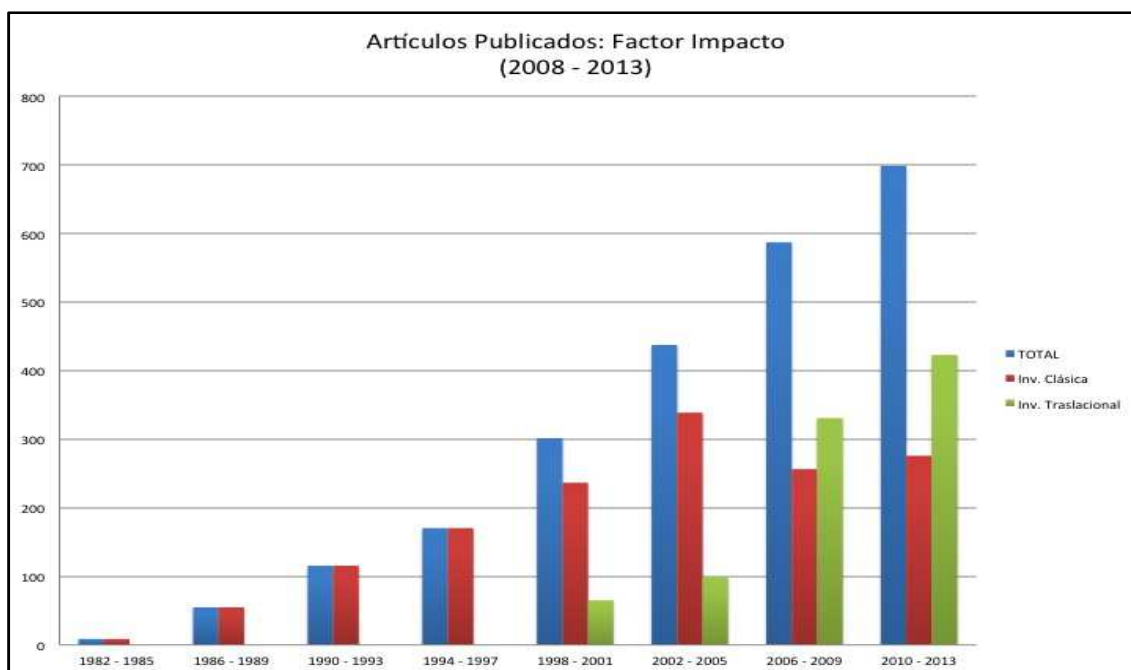


Gráfico 8: Comparación del Impact Factor de las publicaciones (Elaboración Propia).

Los distintos ensayos y ENIs, producen publicaciones bajo forma de artículo científico. Ello implica la existencia de una relación entre ambas variables, a pesar de que no es posible superponer completamente los datos de publicaciones y las de estudios. Ello es debido a que de estos últimos sólo se dispone de información completa desde el año 2008 sin embargo, si se pueden comparar los resultados para el periodo 2008 – 2013 y buscar el tipo de relación que se establece en el último sexenio, como se muestra en la Tabla 15 y en el correspondiente gráfico comparativo 9.

AÑO	ARTICULOS	ENSAYOS ACUMULADOS	COEF. PEARSON
2008	56	259	-0,6813157
2009	68	204	
2010	57	210	
2011	78	187	
2012	73	203	
2013	63	192	
AÑO	ARTICULOS	NUEVOS ENSAYOS	COEF. PEARSON
2008	56	56	0,02592033
2009	68	72	
2010	57	45	
2011	78	45	
2012	73	62	
2013	63	66	

Tabla 17: Comparación de ENI y ensayos entre 2008 y 2013 (Elaboración Propia).

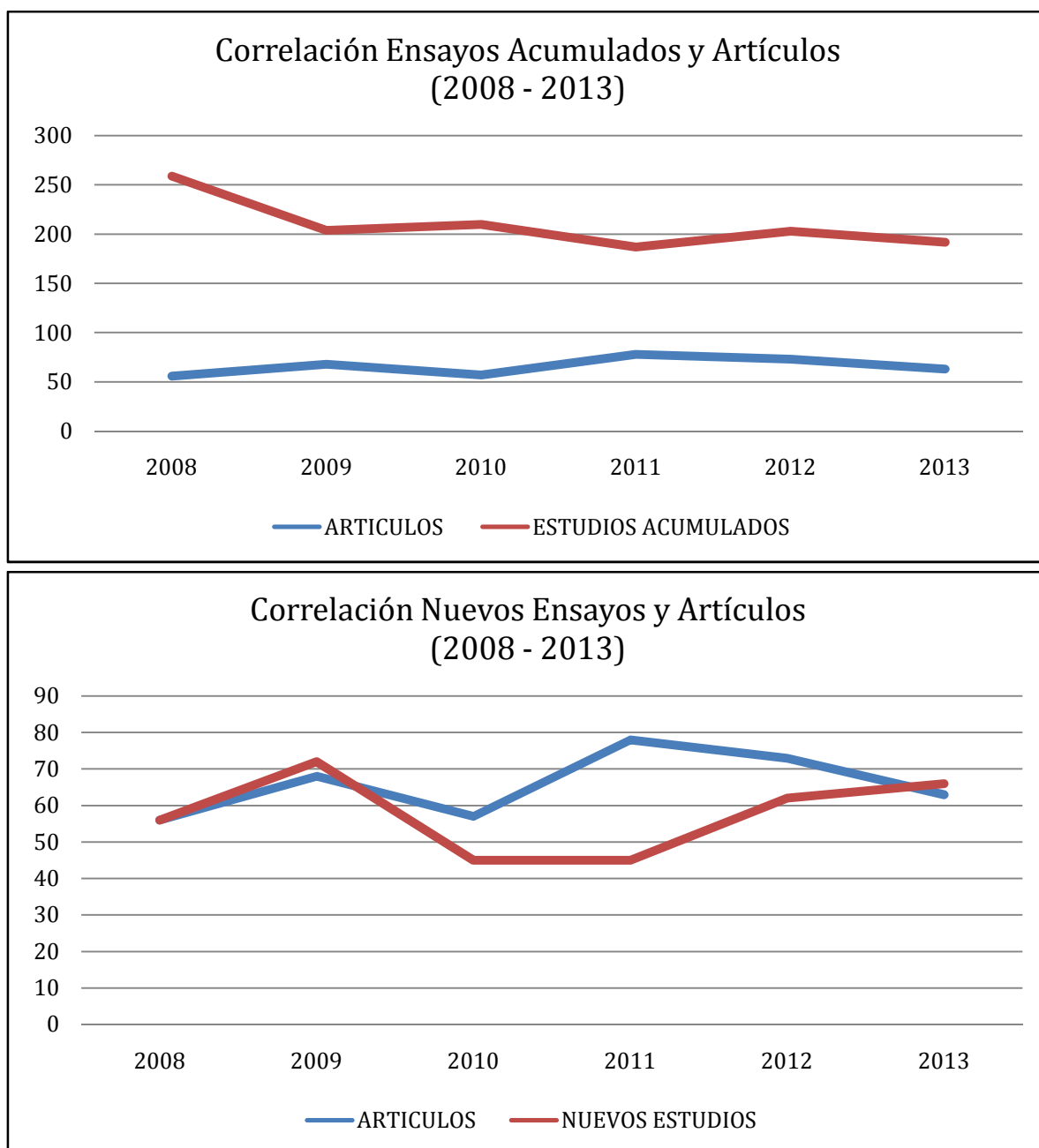


Gráfico 9: Comparación de publicaciones científicas respecto a los estudios acumulados y respecto a los nuevos estudios para el periodo 2008 – 2013 (Elaboración Propia).

D) PATENTES

La lectura del texto legal de las patentes permite la obtención de los siguientes datos en relación a la autoría, ya que la titularidad es distinta, correspondiendo a la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos. Como se puede observar por las siguientes tablas, los dos equipos son multidisciplinarios, vinculados a distintos servicios médicos del hospital.

Patente 1				
Nº Registro	Año	Titulo	Autores	Servicio Médico
P201132151	2011	Método de pronóstico del carcinoma no microcítico de pulmón de estadio I o II	SANZ ORTEGA, Julián	Anatomía Patológica
			FERRER ALDEA, Milagros	
			HERNÁNDEZ PRIETO, Susana	
			LÓPEZ GARCÍA-ASENJO, José Antonio	
			ROMERA LÓPEZ, Alejandro	Laboratorio de MicroArrays
			PÉREZ-VILLAMIL SALGADO, Beatriz	
			HERNANDO TRANCHO, Florentino	Cirugía Torácica
			GÓMEZ MARTÍNEZ, Ana María	
			JARABO SARCEDA, José Ramón	
			TORRES GARCÍA, Antonio José	
			GONZÁLEZ LARRIBA, José Luís	Oncología Médica
			PUENTE VÁZQUEZ, Javier	
			DÍAZ-RUBIO GARCÍA, Eduardo	

Tabla 18: Cuadro descriptivo de la patente (Elaboración Propia).

Patente 2				
Nº Registro	Año	Titulo	Autores	Servicio Médico
P201230250	2012	Método de clasificación del carcinoma no microcítico de pulmón basado en la identificación de una respuesta inmune intratumoral.	SANZ ORTEGA, Julián	Anatomía Patológica
			FERRER ALDEA, Milagros	
			HERNÁNDEZ PRIETO, Susana	
			LÓPEZ GARCÍA-ASENJO, José Antonio	
			ROMERA LÓPEZ, Alejandro	Laboratorio de MicroArrays
			PÉREZ-VILLAMIL SALGADO, Beatriz	
			SUBIZA GARRIDO-LESTACHE, José Luís	Inmunología
			HERNANDO TRANCHO, Florentino	Cirugía Torácica
			GÓMEZ MARTÍNEZ, Ana María	
			JARABO SARCEDA, José Ramón	
			TORRES GARCÍA, Antonio José	
			GONZÁLEZ LARRIBA, José Luís	Oncología Médica
			PUENTE VÁZQUEZ, Javier	
			DÍAZ-RUBIO GARCÍA, Eduardo	

Tabla 19: Cuadro descriptivo de la patente (Elaboración Propia).

Una aproximación más detallada a las patentes permite una ponderación en función de los procesos, lo que lleva a la generación de tres categorías para la evaluación de las mismas: Participación en Equipo Multidisciplinar, Tecnología Disponible y Selección de Pacientes. Se añade una cuarta categoría denominada Ponderación de Participación, que resume las anteriores y establece el peso de cada uno de los servicios en el desarrollo de cada una de las patentes y en ambas. Los datos se presentan en la siguiente tabla.

	PATENTE 1				PATENTE 2				GENERAL			
	EM	TD	SPDT	PP	EM	TD	SPDT	PP	EM	TD	SPDT	PP
Anatomía Patológica	20%	40%	10%	15%	10%	30%	10%	20%	15%	35%	10%	18%
Cirugía Torácica	10%	5%	30%	15%	10%	5%	20%	10%	10%	5%	25%	13%
Inmunología	0%	0%	0%	0%	35%	35%	20%	20%	18%	18%	10%	10%
Laboratorio de MicroArrays	50%	55%	0%	40%	35%	30%	0%	30%	43%	43%	0%	35%
Oncología Médica	20%	0%	60%	30%	10%	0%	50%	20%	15%	0%	55%	25%

Tabla 20: Cuadro descriptivo y comparativo de las ponderaciones de las patentes (Elaboración Propia). EM: Equipo Multidisciplinar. TD: Tecnología Disponible. SPDT: Selección de Pacientes y Datos Clínicos. PP: Ponderación de Participación.

Los datos generales de la participación mostrados en la tabla anterior, se resumen en el siguiente cuadro, donde se presenta gráficamente la distribución en porcentaje de las cuatro categorías.

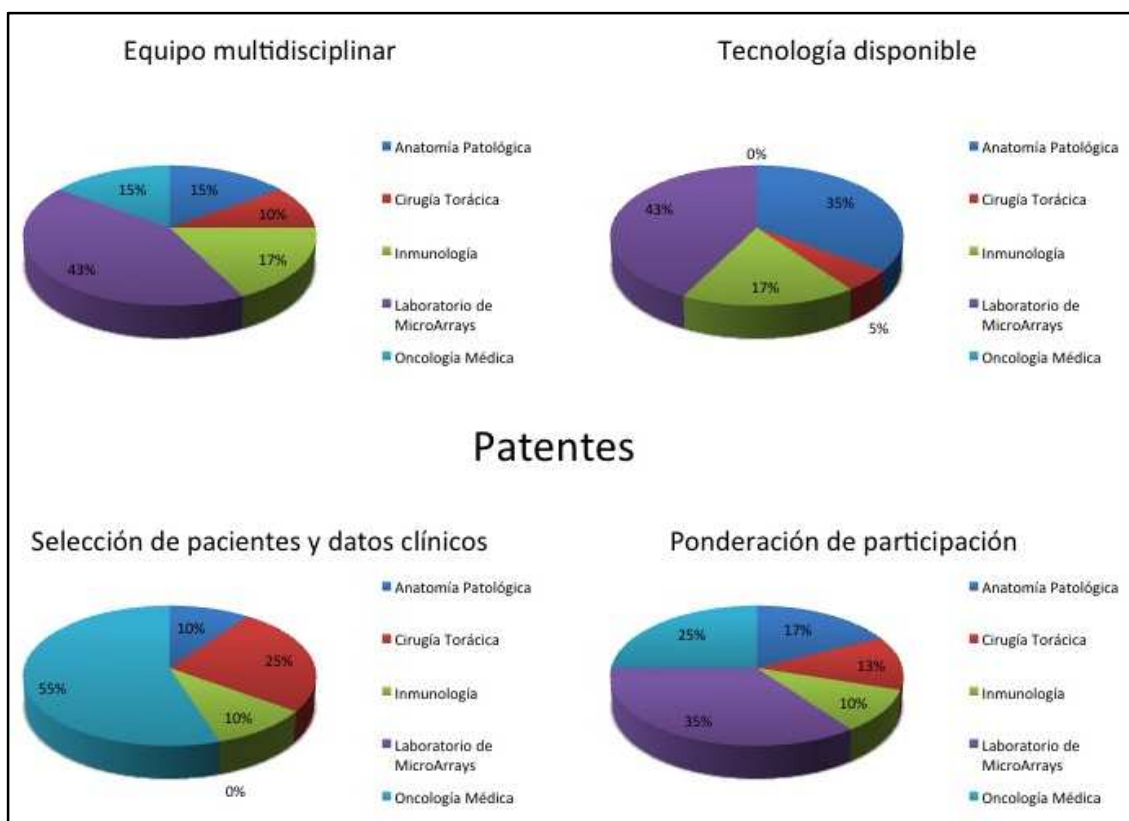


Gráfico 10: Gráficos para las variables analizadas de la actividad realizada por los servicios y laboratorios en el desarrollo de las patentes (Elaboración Propia).

III. 2. La Unidad de Gestión de Investigación Traslacional

A) ACTIVIDADES

De las tres facetas establecidas, la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional participa activamente en dos: Investigación y Docencia. Como muestra la tabla presentada a continuación, el porcentaje de participación en Docencia ha aumentado de manera considerable a partir del año 2011 y se ha mantenido en torno a la cuarta parte de la actividad en los siguientes años (2012 y 2013). Por otra parte, como producto de este incremento, ha disminuido el porcentaje de la actividad en la Investigación, cubriendo un 75% en el último año analizado. La presencia de la unidad en la faceta Asistencial es mínima, considerándose nula para el estudio de las actividades.

Faceta/Actividad	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Docente	3%	4%	6%	21%	26%	25%
Investigación	97%	96%	94%	79%	74%	75%
Asistencial	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Coeficiente de Pearson						-1

Tabla 21: Actividades de la UGIT en Docencia en el periodo 2008 – 2013. (Elaboración Propia)

El siguiente gráfico representa visualmente la variación de porcentaje dedicado a ambas facetas por la UGIT. Asimismo, es posible verificar la relación inversa de -1 dada por la aplicación del Coeficiente de Pearson a los valores. De su lectura se obtiene que el aumento o disminución de una de las facetas influirá en la otra disminuyendo o aumentando respectivamente

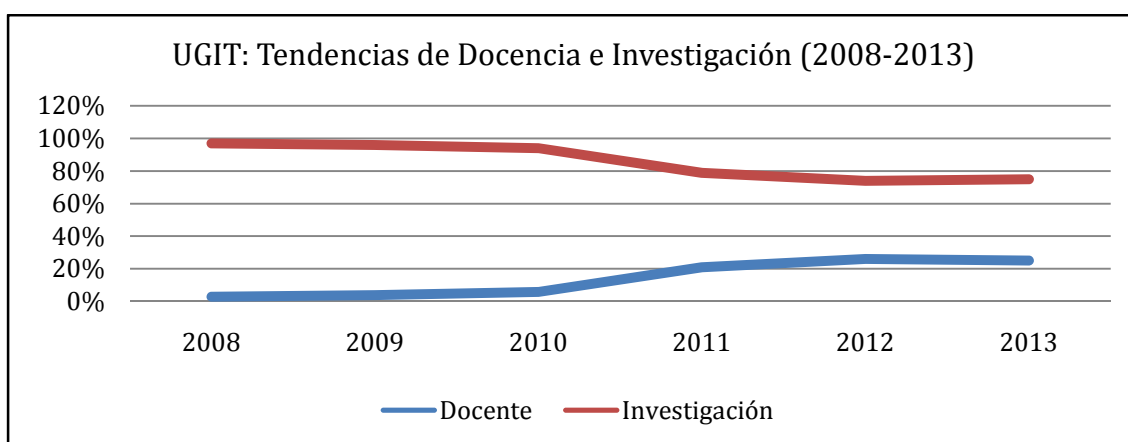


Gráfico 11: Dedicación de la UGIT a la Docencia y a la Investigación para el periodo 2008 – 2013 (Elaboración Propia).

A.1. Investigación

Dentro del apartado de Investigación, la UGIT realiza diversas actividades que pueden ser reducidas a cuatro grupos: Difusión Selectiva de Información, Elaboración de Documentación, Gestión de Expedientes y Gestión de Estudios. En la siguiente tabla, derivada de la Tabla 18, se pueden observar los porcentajes de tiempo que ocupan cada una de estas actividades durante el sexenio estudiado.

Faceta/Actividad	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Media
Investigación	97%	96%	94%	79%	74%	75%	86%
Difusión Selectiva de Información	7%	10%	22%	23%	25%	25%	16%
Elaboración de Documentación	80%	62%	20%	9%	8%	5%	43%
Gestión de Expedientes	10%	21%	31%	19%	10%	7%	9%
Gestión de Estudios	0%	3%	21%	28%	31%	38%	21%
Tipo Coordinador	0%	3%	5%	10%	11%	12%	8%
Tipo CRO	0%	0%	16%	18%	20%	26%	19%

Tabla 22: Actividades de la UGIT en Investigación en el periodo 2008 – 2013. (Elaboración Propia)

Como se puede observar por las cifras y por el gráfico posterior (Gráfico 12) existe una redistribución progresiva durante el periodo 2008 a 2013 de las tareas identificadas. La mayor variedad se da en el Gestión de Estudios y en la Elaboración de Documentación, debido al crecimiento de la primera a partir de 2009 en detrimento de la segunda. La Difusión Selectiva de Información ha estado presente desde el 2008 (aunque sólo representaba el 7% de la actividad), con un crecimiento lineal, hasta el 2012, fecha en la que alcanza el máximo valor correspondiente a un 25% y que se ha mantenido para el año siguiente. La Elaboración de Documentación, tarea complementaria que se realizaba para los estudios, es el mayor porcentaje de actividad durante el 2008 y el 2009, descendiendo drásticamente en el 2010 (se pasa de un 62% a un 20%) para posteriormente seguir disminuyendo. La Gestión de Expedientes, sin embargo, tiene una tendencia más próxima a una campana de Gauss, con poca presencia en el 2008 (10%), un máximo en el 2010 (31%) y un posterior y gradual descenso, con el valor mínimo de actividad en el 2013 (7%). El último ítem es la Gestión de Estudios que demuestran una tendencia similar a la de la Difusión Selectiva de Información, con una tendencia lineal crecimiento, incluso más pronunciada que ésta última ya que su inicio es posterior (sólo empieza a figurar en la tabla y en el gráfico a partir de 2009) y para el 2013 tiene incluso mayor valor.

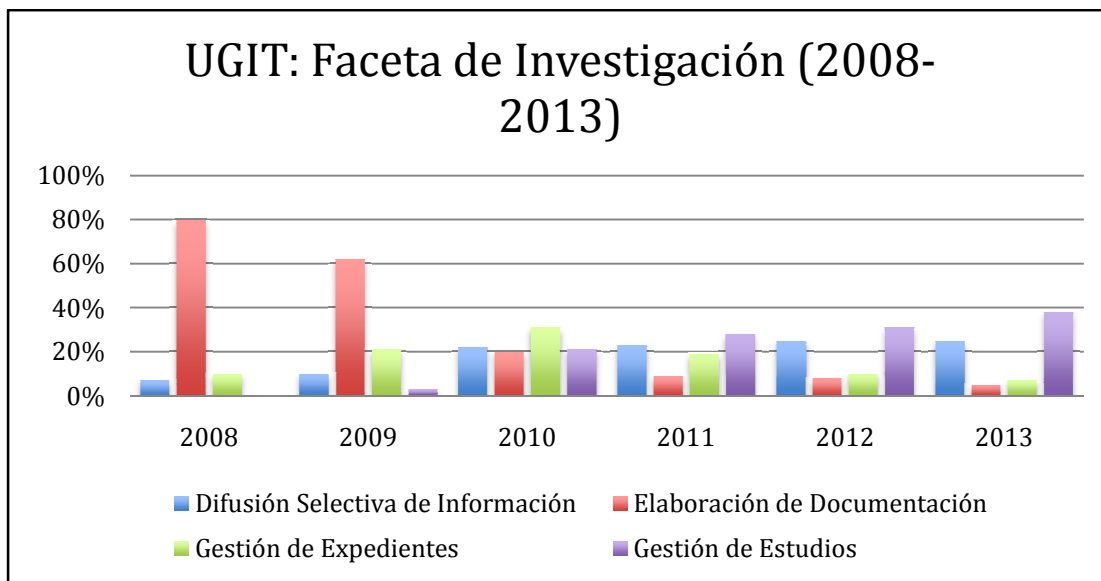


Gráfico 12: Ponderación de la UGIT en la Faceta de Investigación del Servicio de Oncología Médica (Elaboración Propia).

Dentro de la actividad de Gestión de Estudios, existe una posterior división en función del tipo de estudio y de trabajo que se gestione desde la UGIT. La gestión tipo Coordinador, es la gestión clásica que realizan los coordinadores de ensayos clínicos, esto es el seguimiento y control del estudio desde el inicio hasta el fin del mismo. En este caso, además se incluyen funciones típicas de las CROs o de los promotores, como es la preparación del protocolo o actividades similares. La gestión tipo CRO es la gestión que se genera, sobre todo en estudios multicéntricos, donde la UGIT ejerce de manera muy similar a una CRO, para el resto de centros participantes, además de ser coordinador en el Servicio de Oncología Médica de dicho estudio. El tipo de Gestión de Estudios tipo Coordinador empieza a desarrollarse en el 2009, y mantiene para todo el periodo analizado un crecimiento constante y lento, llegando a tener un máximo en el 2013 del 12%. Sin embargo, la gestión tipo CRO es la que más se ha desarrollado, a pesar de ser tardía, ya que empieza en el 2010, con un valor mínimo del 15% de actividad, siendo el dato superior respecto al valor más alto de la gestión tipo Coordinador. La curva de la gestión tipo CRO aumenta notablemente y más rápidamente que la de tipo Coordinador hasta el 2013. El análisis de las dos curvas, sobre todo gráficamente, permite suponer que para los próximos años, la gestión tipo Coordinador crecerá de una manera mucho más lenta llegando incluso a estabilizarse y estancarse, mientras que la del tipo CRO seguirá creciendo aunque llegará un punto en el que el crecimiento comenzará a ralentizarse.

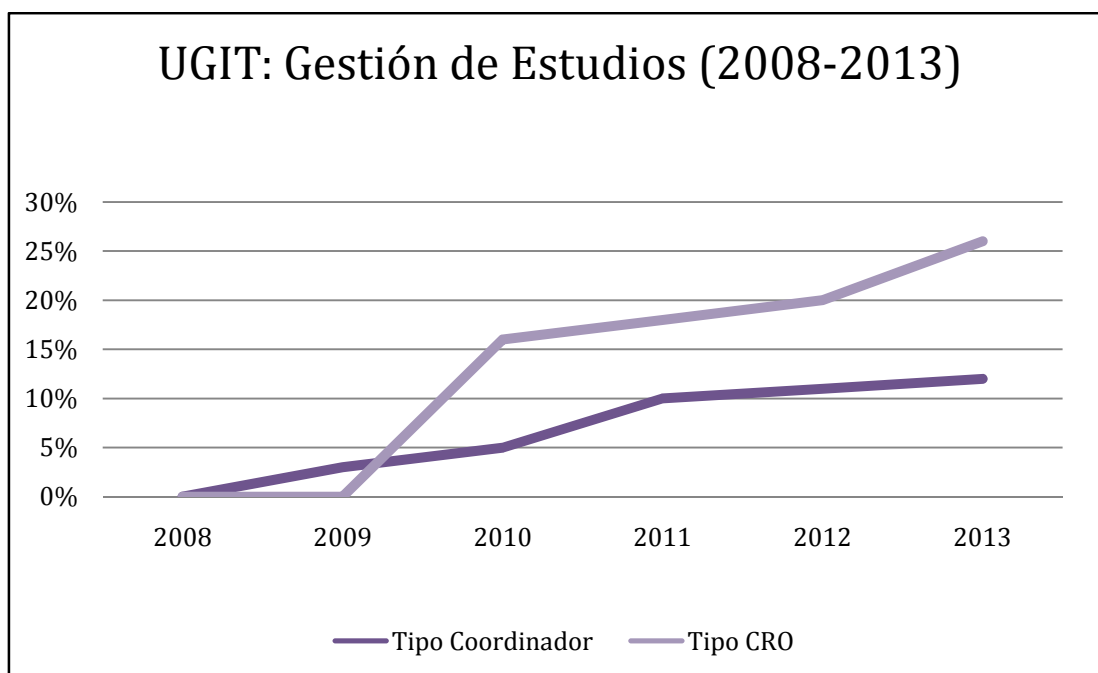


Gráfico 13: Distribución de la Gestión de Estudios, en función del tipo de gestión realizada (Elaboración Propia).

La gestión de estudios en la UGIT independientemente del tipo de gestión que conlleven se debe al incremento de estos durante los últimos años. Como se puede comprobar por la siguiente tabla y los gráficos 14A y 14B que la acompañan, desde el 2008 hasta el 2013, el número de nuevos Estudios No intervencionistas (ENIs) se incrementan de manera creciente en el Servicio de Oncología Médica, a pesar del mínimo que se da en el año 2011. Para los ENIs acumulados, la distribución tiende a ser inversa con crecimiento desde el 2008 hasta el 2010 (año del máximo valor) y una posterior disminución dándose el mínimo en el año 2013. Sin embargo, no todos los ENIs están gestionados por la UGIT, ya que una gran parte de ellos se coordinan directamente desde la Unidad de Ensayos Clínicos. Los datos demuestran, además, que en el caso de la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional, para los estudios acumulados, el año 2008 obtuvo el valor mínimo (3 estudios), mientras que para nuevos ENI, los mínimos son dos, siendo respectivamente 2008 y 2011. A pesar de ello, este tipo de estudios están muy presentes en la unidad, como se puede observar por el hecho de que se da una recuperación desde el 2011. Como demuestra la tabla, el número de Estudios No Intervencionistas nuevos que pasa a gestionar la unidad pasa a un 60% en el 2012 y a un 33% en el 2013 del total de los estudios aprobados. Para los mismos años, en el caso de los estudios acumulados, se puede apreciar también un incremento respecto a la Unidad de Ensayos, llegando en el 2013 a gestionar casi la

mitad de los ENIs que se encuentran activos en el Servicio de Oncología Médica. Los estudios acumulados, el año 2008 obtuvo el valor mínimo (3 estudios), mientras que para nuevos ENI, los mínimos son dos, siendo respectivamente 2008 y 2011. A pesar de ello, este tipo de estudios están muy presentes en la unidad, como se puede observar por el hecho de que se da una recuperación desde el 2011. Como demuestra la tabla, el número de Estudios No Intervencionistas nuevos que pasa a gestionar la unidad pasa a un 60% en el 2012 y a un 33% en el 2013 del total de los estudios aprobados. Para los mismos años, en el caso de los estudios acumulados, se puede apreciar también un incremento respecto a la Unidad de Ensayos, llegando en el 2013 a gestionar casi la mitad de los ENIs que se encuentran activos en el Servicio de Oncología Médica.

Estudios Acumulados	2008	2009	2010	2011	2012	2013
ENI	21	23	36	22	20	13
ENI UGIT	3	7	8	4	7	6
Relación	14%	30%	22%	18%	35%	46%
Nuevos Estudios	2008	2009	2010	2011	2012	2013
ENI	3	7	7	2	10	9
ENI UGIT	1	2	4	1	6	3
Relación	33%	29%	57%	50%	60%	33%

Tabla 23: Estudios No Intervencionistas gestionados por la UGIT en el periodo 2008 – 2013. (Elaboración Propia)

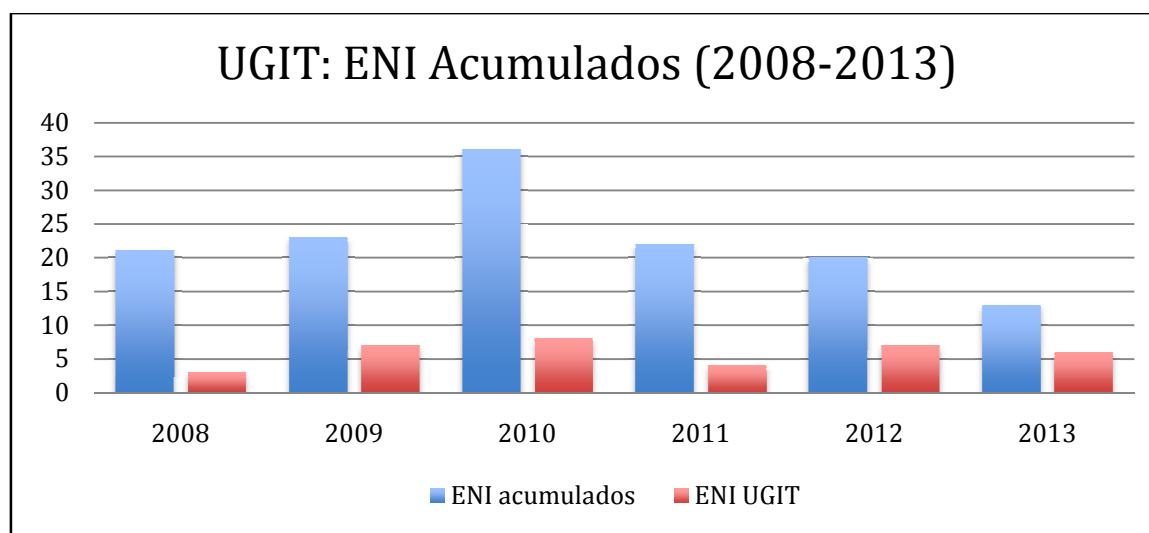


Gráfico 14A: ENIs gestionados directamente por la UGIT del total de la Unidad de Investigación (Elaboración Propia).

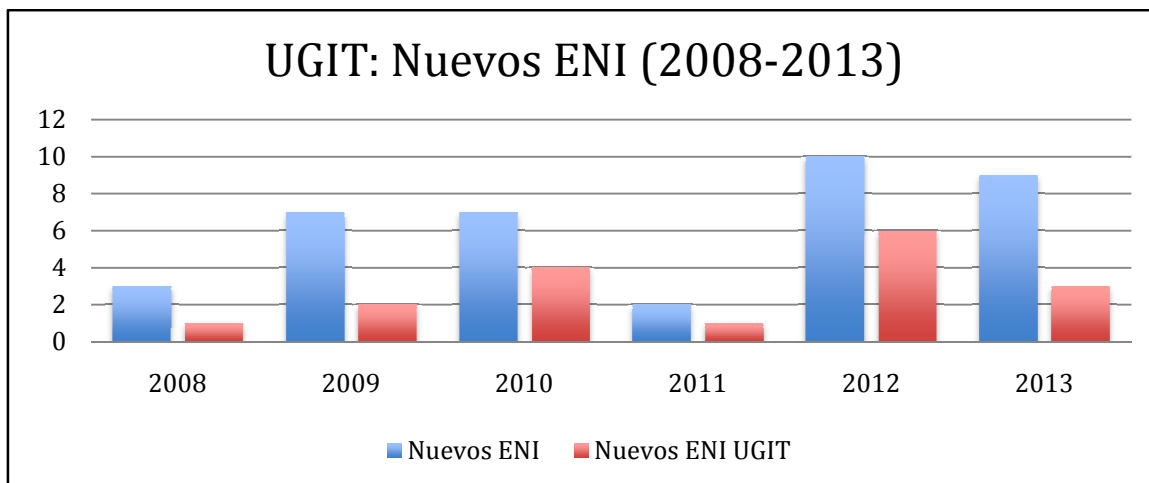


Gráfico 14B: ENIs gestionados directamente por la UGIT del total de la Unidad de Investigación (Elaboración Propia).

A.2. Docencia

Como se ha demostrado en la Tabla 20, existen tareas desarrolladas por la UGIT que están vinculadas a la docencia realizada en el Servicio de Oncología Médica. Se han identificado tres actividades presentes a lo largo del periodo estudiado cuya ponderación ha ido aumentando paulatinamente hasta el 2013, donde llegan a ocupar hasta una cuarta parte de las actividades realizadas por la unidad. Las tres categorías docentes identificadas tienen cada una de ellas un peso específico y una variación distinta durante los años del sexenio estudiado, como se puede observar por la tabla resultante (Tabla 24).

Faceta/Actividad	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Docente	3%	4%	6%	21%	26%	25%
TFG	0%	0%	0%	15%	22%	18%
Tesis	0%	0%	2%	2%	0	4%
Documentación	3%	4%	4%	4%	4%	3%

Tabla 24: Actividades docentes realizadas por la UGIT en el periodo 2008 – 2013. (Elaboración Propia)

La primera categoría corresponde a los Trabajos de Fin de Grado (o TFG) que los alumnos deben realizar para la obtención del título de Medicina. Vinculadas al trabajo existen una serie de acciones que se realizan directamente en la UGIT, lo que indica que su porcentaje de participación se eleva. Esto sucede a partir del 2011 y en los años siguientes, siendo sus valores los más altos respecto a las restantes categorías y los que hacen que la Docencia llegue a ser un 25% de las actividades de la unidad. La segunda categoría son las Tesis realizadas en el Servicio de Oncología Médica y que han precisado de la colaboración de la unidad. Esta colaboración es optativa, por lo

que sólo se han tenido en cuenta para el estudio, los doctorandos que han solicitado la ayuda de la UGIT. Desde la creación de la unidad, ha habido cuatro tesis que han estado vinculadas a la UGIT (una en 2010, una segunda en 2011 y las dos últimas en el 2013), como se confirma además por los valores de la tabla. La última categoría es la de Documentación, que es la única constante en todo el periodo de estudio, a pesar de que su valor es muy bajo, no llegando al 5% en ningún año. La distribución de las tres categorías así como su evolución en los años analizados se puede observar en el siguiente gráfico.

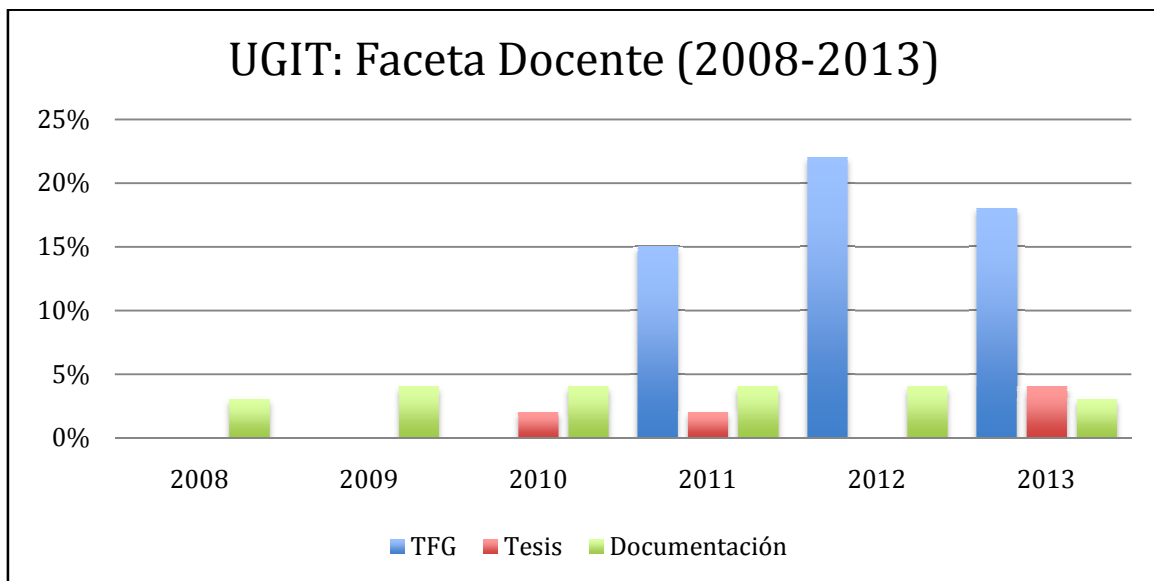


Gráfico 15: Ponderación de la UGIT en la Faceta de Docencia del Servicio de Oncología Médica (Elaboración Propia).

B) ANÁLISIS DAFO

Los datos de producción de bienes y servicios de la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional se complementan con el correspondiente análisis DAFO y el estudio de Benchmarking del siguiente apartado, herramientas del mundo empresarial que en este caso van a servir para contextualizar los resultados de la UGIT. Brevemente, el análisis DAFO es un método de estudio sobre la situación de una empresa, un servicio o un producto analizando sus características internas (Debilidades y Fortalezas) y su situación externa (Amenazas y Oportunidades) en una matriz cuadrada. El objetivo es establecer el entorno real en el que desarrolla su labor la unidad analizada para poder tomar decisiones sobre su desarrollo futuro.

El análisis DAFO obtenido tras el estudio de la UGIT establece cinco puntos positivos tanto para la situación externa como la interna, y cuatro negativos para ambas categorías. Asimismo, como aspectos positivos, se destaca tanto a nivel interno como externo su capacidad de adaptación debido a su carácter integral de las herramientas vinculadas al conocimiento y a la existencia de elementos de referencia en otros ámbitos, de lo que cuales se pueden tomar ideas y procedimientos para su desarrollo posterior. Como puntos negativos, se encuentran principalmente el desconocimiento de la unidad, sobre todo a nivel externo y la carencia de tareas y procedimientos específicos debido a su carácter “movible” y adaptador. Ello dificulta, como se demuestra en el DAFO (Tabla 24) su proyección y por lo tanto su desarrollo. Otros factores influyen también negativamente, como por ejemplo la formación y el perfil laboral del encargado de la unidad o las características del entorno donde se desarrolla la labor.

SITUACIÓN INTERNA	FORTALEZAS	
	F1	Unidad Versátil
	F2	Conocimiento de los Procedimientos de Investigación
	F3	Generación de Información
	F4	Elaboración de Herramientas Internas
	F5	Formación Integral en CC de la Información
	DEBILIDADES	
	D1	Falta de Definición en Funciones
	D2	Sin estructura clara frente al resto de Unidades
	D3	Desconocimiento por parte de los Agentes Colaboradores
	D4	Falta de Definición en la Formación del Personal

SITUACIÓN EXTERNA	OPORTUNIDADES	
	O1	Cobertura Integral de Estudios
	O2	Servicio de Referencia de Información en IT
	O3	Estructura de Investigación similar a Grupos de Referencia
	O4	Nueva Metodología de Investigación
	O5	Nuevas Metodologías y Herramientas de Gestión en el Ámbito Científico
	AMENAZAS	
	A1	Desconocimiento por parte de los Agentes Externos
	A2	Planteamientos Conservadores en la Formación y en el Campo Laboral
	A3	Diferente Organización de los Campos de Aplicación
	A4	Confusión e Intercambio con otros Perfiles de Personal

Tabla 25: Análisis DAFO de la UGIT (Elaboración Propia).

C) ESTUDIO DE BENCHMARKING

El análisis de benchmarking pretende, de manera muy simplificada, estudiar en relación a otras entidades con similares características (competencia) que servicios y productos se ofertan y que se aporta diferente que permite a los clientes elegir un centro y otro. Para el análisis de Benchmarking se eligieron doce hospitales españoles que cumplieran los siguientes criterios: situados en territorio nacional, que fueran centros sanitarios tipo tres, de carácter público y que tuvieran Servicio de Oncología Médica. Se analizaron una serie de variables partiendo de la estructura del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos. La información recopilada a partir de fuentes de información públicas (páginas web de las instituciones) se ha sistematizado y analizado. Como se puede apreciar por las cifras, todos los centros tienen en su estructura una unidad dedicada a los Ensayos Clínicos, donde se gestiona la

coordinación de los mismos (100%). Como dato complementario, sólo cuatro centros (33%) incluyen dentro de esta unidad un servicio de gestión administrativa de investigación para los ensayos. Por otra parte, en el momento actual, cada vez es más común que existan en los servicios de oncología médica, enfermería dedicada exclusivamente a la investigación que se realiza ya que algo más de la mitad de los centros (58%) cuenta con una unidad independiente que trabaja directamente con la unidad de ensayos. Por otra parte, el restante 42%, cubre las necesidades a través de la enfermería dotada por el centro sanitario, siendo generalmente la del Hospital de Día Oncológico la que se encarga de las necesidades establecidas por el estudio en cuestión. También un 58% de los centros cuenta con un laboratorio de investigación propio, no dependiente de otros Servicios Médicos, como pasa en los restantes centros (5), lo que facilita la interacción entre los propios investigadores (tanto clínicos como pre-clínicos), así como el desarrollo conjunto de líneas de investigación. Vinculada a la Investigación Traslacional, también se desarrollan colaboraciones con otros servicios médicos y de hecho, en todos los centros del Benchmarking existe este tipo de alianza. Claramente, existen dos servicios con los que siempre se cuenta a la hora de desarrollar estudios de investigación: Anatomía Patológica y Cirugía. Por otra parte, ya dependiendo de cada centro, otros servicios también destacan como son el de Medicina Preventiva (6, 50%), Farmacia (5, 42%) o Inmunología (4, 33%). Otros servicios médicos también colaboran con el servicio de oncología de cada centro. Sin embargo, la colaboración va a depender de cada servicio de oncología médico, así como de sus líneas de investigación, así por ejemplo Hematología o Cardiología, son servicios colaboradores del centro 3, y el centro 1 colabora activamente con el Servicio de Microbiología.

FACETA	N	%
INVESTIGACIÓN		
Ensayos Clínicos	12	100%
Coordinación de Ensayos	12	100%
Gestión Administrativa	4	33%
Enfermería de Investigación	7	58%
Laboratorio de Investigación	7	58%
UGIT y Estudios Preclínicos	3	25%
Colaboraciones	12	100%
Anatomía Patológica	12	100%
Cirugía	12	100%
Inmunología	4	33%
Farmacia	5	42%
Medicina Preventiva	6	50%
Otros	12	100%

Tabla 26: Análisis de Benchmarking (Elaboración Propia).

Asimismo, es interesante observar que existe un centro que incluye una UGIT (8%), y dos centros que incluyen una unidad de estudios preclínicos (17%). Aunque con diferencias, son unidades de características similares por lo que se han unificado en la misma categoría. Esta cifra demuestra que hasta un cuarto de los centros analizados poseen una unidad vinculada de una manera u otra a la Investigación Traslacional. De una manera muy simplista, se podría considerar que a partir de estos datos, existe una tendencia a desarrollar unidades de gestión de Investigación Traslacional en los Servicios de Oncología, por lo menos en el caso de centros hospitalarios de tipo tres.

D) INGENIERÍA DE PROCESOS

Esta técnica deriva de la producción industrial americana de los años 70 que establece para cada actividad el tiempo de cada uno de los procesos que la componen. La idea es establecer una media lo más real y eficaz posible de las horas necesarias para realizar los trabajos de tal manera que no haya tiempos muertos y se trabaje con la máxima productividad. Aplicado al presente trabajo, se ha realizado un análisis de los procedimientos que se llevan a cabo por cada actividad, y por cada uno de ellos se ha asignado el tiempo invertido por la persona encargada de la UGIT. Asimismo, por cada médico adjunto del servicio, se ha calculado el número de horas que invierte en las mismas actividades y se ha realizado un perfil de investigador medio del Servicio de Oncología Médica. De esta manera ha sido posible obtener datos suficientes para

poder realizar una comparación de las estimaciones obtenidas para la UGIT y para el Investigador (Tabla 27).

La lectura de los datos obtenidos demuestra que tanto en la faceta de Docencia como en la de Investigación, la UGIT respecto al Investigador tiene un número menor de horas en las actividades. El resultado final demuestra que la inclusión de la unidad en los procesos y procedimientos de ambas facetas supone una diferencia de 340 horas (1680 de la UGIT vs 2020 del Investigador). Esta diferencia se da sobre todo en procesos tales como Minería de Datos (100 horas vs 230 horas) o Diseño Diplomático y Documental (3 horas vs 15 horas) en el caso de Docencia. Para el apartado de Investigación destacan la Difusión Selectiva de la Información (0,05 horas vs 0,5 horas), la Elaboración de Herramientas de Apoyo (6 horas vs 9 horas) o la Elaboración de Documentación (4 horas vs 7 horas).

	Estimación Media de la UGIT			Estimación Media del Investigador		
Faceta/Actividad	Horas	Nº de Eventos	Total Horas	Horas	Nº de Eventos	Total Horas
DOCENCIA			1666			2851
<i>TRABAJO FIN DE GRADO</i>	195		1560	346		2768
Diseño de base de datos y codificación	10	8	80	13	8	104
Revisión y corrección	80	8	640	100	8	800
Minería de datos	100	8	800	230	8	1840
Búsqueda Bibliográfica	5	8	40	3	8	24
<i>TESIS</i>	15		41			83
Elaboración de Herramientas de Apoyo	8	3	24	12	3	36
Diseño Diplomático y Documental	3	3	9	15	3	45
Apoyo Bibliográfico	4	2	8	1	2	2
<i>OTRAS ACTIVIDADES</i>			65			70
INVESTIGACIÓN			8413,5			9273
<i>Difusión Selectiva de Información</i>	0,05	250	12,5	0,5	250	125
<i>Elaboración de Documentación</i>	4	62	248	7	62	434
Memorias de Actividad	5	17	85	5	17	85
Informes (literatura gris)	4	16	64	7	16	112
Generación de Formularios	2	29	58	3	29	87
<i>Gestión de Expedientes</i>	3	23	69	5	23	115
<i>Gestión de Estudios</i>			8084			8599
Tipo Coordinador			3807			4060
Gestión de Datos (12 pacientes)	4	1215	647	5	1215	703
Gestión de muestras (5 pacientes)	2	1003	512	4	1003	637
Gestión de documentación	4	28	112	5	28	140
Mantenimiento de herramientas de apoyo	3	22	66	5	22	110
Comunicaciones	65	38	2470	65	38	2470
Tipo CRO			4277			4539
Gestión de Datos (12 pacientes)	4	2366	915	5	2366	980
Gestión de muestras (10 pacientes)	3	3848	1282	4	3848	1367
Gestión de documentación	5	13	65	7	13	91
Elaboración de herramientas de apoyo	6	15	90	9	15	135
Gestión de herramientas de apoyo	4	15	60	5	15	75
Control de datos generales	5	13	65	7	13	91
Gestión de Comunicaciones	120	15	1800	120	15	1800
TOTAL (6 años)			10079,5			12124
Media Horas/Año			1680			2020

Tabla 27: Ingeniería de Procesos realizada por la UGIT para el periodo 2008 – 2013 (Elaboración Propia).

Capítulo IV

Discusión

IV.1. Actividad científica realizada por el Servicio de Oncología del HUCSC

A) ENSAYOS CLÍNICOS

Como se puede comprobar por los Gráficos 1 y 2, las tendencias en lo relativo a este indicador son inversas: mientras que los ensayos acumulados a lo largo de los años va disminuyendo, el número de ensayos nuevos aumenta. Como se puede confirmar por los gráficos, las líneas de tendencia absolutas de ambas categorías son poco inclinadas, lo que indica que estas variaciones son medianamente lentas en el tiempo y su relación es lineal e inversa (Correlación de Pearson: -0,039). Los altibajos de las líneas de tendencia relativa vienen dados por varios motivos, entre los que destacan principalmente:

- El estado del arte de los fármacos. Ello implica que la oferta de nuevos fármacos varía de un año a otro, ya que cada molécula precisa unos tiempos distintos en función de los distintos resultados y del diseño, no sólo del fármaco sino de los estudios la acompañan. Por otra parte, influye de igual manera el estado del arte de la patología tumoral. No es lo mismo el número y tipología de fármacos que se ofertan para el tratamiento del cáncer de mama que para los sarcomas, lo que implica que en función de las alternativas terapéuticas y del fracaso o no a los tratamientos disponibles, es posible ofertar a un paciente el acceso a un ensayo clínico.
- Las características del centro, así como la tipología del paciente o el acceso a fármacos. Por ejemplo, si un centro no dispone de personal suficiente o instalaciones adecuadas no podrá acceder a un número alto de ensayos, teniendo que seleccionar muy meticulosamente los estudios en los que desea participar. De la misma manera, si otro centro tiene problemas con el acceso a fármacos a través del Servicio de Farmacia, procurará tener acceso a determinadas moléculas a través de ensayos clínicos. En este sentido, las variaciones que se pueden dar son muy altas y aleatorias, ya que cada centro es un microcosmos.
- El número de ensayos y estudios activos y abiertos. Estos dos términos son palabras claves, ya que se tiene que considerar que los estudios que se encuentran abiertos en un centro, pueden no ser accesibles por nuevos

pacientes, porque se haya cerrado el reclutamiento. Asimismo, es necesario tener en cuenta que desde que se abre un estudio, dependiendo de las características y excluyendo los fase I, la media de tiempo hasta que se da el cierre puede ser de tres a seis años para la mayor parte de los tumores. Se tiene que tener en cuenta por lo tanto que una vez abierto un ensayo, este pasa a acumularse en el pool general de la unidad durante los siguientes años hasta su cierre, lo que requiere que se dediquen recursos para la correcta gestión del mismo.

- A partir del 2010, también, se empiezan a incluir en los ensayos clínicos subestudios moleculares, haciendo cada vez más difusa la línea que separa la investigación preclínica de la clínica. Ello implica también, que se empiezan a cambiar no sólo los objetivos, sino que además los diseños y los endpoints se modifican, tal y como señalaba Ratain. Como resultado de ello, los ensayos clínicos empiezan a ser cada vez más complejos y complicados, y es necesario dedicarle una mayor cantidad de tiempo a cada uno de ellos. En este sentido, se pone como ejemplo, dos ensayos de la misma unidad funcional pero de años. El primero de los estudios es el NCT00349336 iniciado en 2006. De manera muy somera, el estudio contiene un estudio de farmacocinética para cada paciente, así como la inclusión de una serie de datos clínicos y de seguimiento. Los criterios de inclusión son sencillos y no excesivamente restrictivos. El cierre definitivo, incluidas publicaciones, fue cuatro años después de la apertura. Un estudio actual es el NCT01640405, iniciado en 2012 y cuya fecha de fin está estimada en 2017. El estudio incluye determinaciones de CTCs, así como de biomarcadores moleculares (K-ras, B-raf y PI3K). Por otra parte, se incluyen datos clínicos y de seguimiento por cada paciente, con diversos endpoints (tiempo hasta la progresión, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, tasa de respuesta, y estudio de factores predictivos y pronósticos). Obviamente, el tiempo que es necesario dedicar a gestionar todo lo relacionado con un paciente del primer estudio respecto a uno del segundo es muy diferente, llegando a tener una proporción de cuatro a uno a favor del segundo.

- Asimismo, tampoco la investigación médica se ha escapado de los efectos de la crisis económica que se ha desarrollado. Y ni los promotores (Grupos Cooperativos, Industria Farmacéutica, Entidades Académicas), ni los centros de investigación (hospitales, institutos, etc.) tienen acceso a recursos materiales y humanos con la misma facilidad que antes. Además, la complejidad de los ensayos requiere que se dediquen más de estos recursos a la correcta consecución de los protocolos, lo que supone la necesidad de realizar políticas de eficacia y de eficiencia siguiendo la máxima de mejor calidad que cantidad.

En cuanto a las fases, queda claro, que en este servicio predominan los ensayos fases II y III, y la categoría “Otros”, siendo las fase I y IV menores en número respecto a los tres anteriores. Es más, se puede considerar que debido a la situación económica, los estudios observacionales han pasado a sustituir parcialmente los ensayos fase I. Siguiendo lo comentado en el primer capítulo, este tipo de ensayos se ha modificado profundamente en sus objetivos, por lo que cuanta más información se disponga antes de iniciar este tipo de estudio, mejor diseño y mejores resultados. Los observacionales son una parte importante de la investigación realizada en el Servicio de Oncología Médica, como demuestra el hecho de que de media, un 10% de los estudios que se realizan son de este tipo.

En cuanto a los promotores, la industria farmacéutica es la que más colabora en este sentido con la investigación, también, porque como establece Arenas, son los primeros interesados. El segundo actor es el de los Grupos Cooperativos, que mantiene su tendencia durante el periodo estudiado, promoviendo en torno a un tercio de los estudios realizados. El último tipo de promotor es el académico, con el menor porcentaje de estudios gestionados. Es interesante observar que a partir de 2011, existe un crecimiento lineal de los estudios de la industria farmacéutica en relación a los académicos. El motivo es la crisis económica: la principal fuente de financiación de los estudios académicos es de carácter público, por lo que a partir de esta fecha, es cuando se hace cada vez más presente el problema económico, ya que aunque su origen fue en el 2009, sus consecuencias se han hecho notar más tardíamente. Los grupos Cooperativos, aunque evidentemente también se encuentran afectados por la crisis mantienen con poca variación el porcentaje de estudios en realización.

B) ESTUDIOS NO INTERVENCIONISTAS

Como se ha explicado anteriormente, la categoría “Otros” corresponde a un conjunto de estudios retrospectivos, proyectos de investigación, estudios de cohortes con distintos objetivos, y en general, según la legislación vigente^{139, 140}, cualquier tipo de estudio de carácter observacional no intervencionista. En esta categoría, además, se incluyen los estudios de carácter preclínico que se llevan a cabo en el Laboratorio de Oncología Molecular, así como en colaboración con otros servicios, por ejemplo el Laboratorio de Genómica del Servicio de Análisis Clínicos. En este sentido, este tipo de estudios, son los que representan la unión entre la investigación básica y la clínica, siendo el punto de encuentro de ambas disciplinas y, por lo tanto, siendo la máxima expresión de la Investigación Traslacional. Las causas de estas cifras resultan por:

- El traspaso de este tipo de estudios de la unidad de ensayos a la unidad de gestión de investigación Traslacional, hace posible, que se pueda dar una dedicación exclusiva a este tipo de estudios, y por lo tanto, lo que permite tenerlos actualizados y accesibles en todo momento, desde su inicio a su fin, en el tiempo en el que se desarrolle. De la misma manera, es posible desarrollar nuevos estudios de este tipo, ya que la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional, tiene una doble vertiente de gestión del estudio (tipo coordinador de ensayo) y de control (tipo CRO).
- Una parte importante de este tipo de estudios es de financiación pública (FIS, ERANET, AES...) lo que sirve para explicar el motivo por el que existe un mínimo tan pequeño en 2011, ya que a partir de ese año las ayudas a la investigación otorgadas por las Administraciones Públicas (Estado Central, Comunidades Autónomas...) han sufrido recortes importantes, debido a la crisis económica. Evidentemente, se han podido mantener estudios, debido a que los presupuestos ya estaban asignados, e incluso aumentar el número, como se puede ver en el caso de los nuevos ENI, gracias sobre todo a la financiación privada. Por otra parte, se pueden citar un número reducido de ENI que se realizan incluso sin fondos económicos asignados y que comparten además objetivos de carácter docente (tesis, trabajos de final de master y grado, cursos de doctorado, rotaciones por las unidades...).

- Como se demuestra por la Tabla 13 y el Gráfico 6, los ENIs están presentes en la Unidad de Investigación durante todo el periodo de referencia, llegando a tener una presencia importante, como se demuestra por las cifras de nuevos estudios aprobados, que en 2010 y 2012 llegan a ser casi el 20% del total de todos los estudios aprobados (incluidos los ensayos), en pleno apogeo de recortes por la crisis económica. También para el caso de ENIs Acumulados existe una proporción similar de uno a cinco para el año 2010, coincidiendo con dos eventos: el final del traslado de parte de los ENIs de la Unidad de Ensayos a la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional y el aumento que supuso la aprobación de los 7 estudios nuevos.
- Por otra parte, se debe considerar, que este tipo de estudios sirven de base a futuros ensayos, ya que en la elaboración de los protocolos, se consideran no sólo los estudios preclínicos, sino también la información producida por los ENI. Esto implica por lo tanto, que existe una correlación entre el número de ENIs y de Ensayos, debido a que la existencia de ENIs asegurará la presencia futura de ensayos. Evidentemente para que los ensayos apoyen sus protocolos en este tipo de estudios, los ENIs tendrán que estar finalizados y presentados los resultados. Por ello, se deduce que el aumento o disminución de ensayos se encontrará desplazada en el tiempo respecto a los estudios no intervencionistas. Esto viene refrendado por el valor de la correlación de Pearson en el caso de los Acumulados (con un valor de -0,162), pero no así en el caso de los Nuevos, en los que no queda clara la correlación (con un valor de 0,311).

C) PUBLICACIONES

Como se puede comprobar por los datos aportados, el número de artículos de los miembros del Servicio de Oncología Médica se han ido incrementando desde la creación del servicio médico hasta la actualidad, como figura en la Tabla 14. En este sentido es interesante revisar el tipo de crecimiento que ha existido en la producción científica. Hasta el año 2002, el crecimiento ha sido estrictamente lineal, mientras que a partir del punto temporal 2002 – 2005, el crecimiento pasa a ser exponencial, como

se puede comprobar en el Gráfico 7A. Existen distintas circunstancias que justifican este cambio en la línea de tendencia:

- Lógicamente, nada más crearse el Servicio de Oncología es difícil que hubiera suficiente producción científica, sobre todo publicaciones en revistas de impacto y publicaciones indexadas en las bases de datos internacionales. Ello no significa que los especialistas del recién creado servicio no tuvieran background científico, sino que en este no se contaban como especialistas en oncología médica.
- Otro motivo es el aumento de especialistas en el Servicio de Oncología Médica, desde los dos con los que contaba el servicio en su creación hasta la actualidad con doce facultativos. Ello implica que desde el año 1982, se han sextuplicado los recursos humanos, y han aumentado los recursos técnicos lo que permite no sólo mejorar a nivel asistencial sino permite un mayor desarrollo de la investigación.
- Otro punto de interés en cuanto al crecimiento de la producción científica es que a partir del 2000 se inicia una nueva tendencia dentro de las publicaciones, esto es artículos que se encuadran dentro de la reciente Investigación Traslacional. En este sentido, la producción Traslacional se incrementa rápidamente siendo su crecimiento principalmente exponencial lo que permite justificar el cambio de tendencia en la línea general de publicaciones (Gráfico 7B). A parte, se puede comprobar con la visualización de las gráficas, como la cantidad de los artículos vinculados a la Investigación Traslacional son un porcentaje importante en los dos últimos periodos temporales (para el 2006 – 2009 representan un 54% de la producción científica y para el 2010 – 2013, un 70%). Como ya se ha comentado en el punto anterior, la creación del Laboratorio de Oncología Molecular así como la anterior y continua colaboración con la Facultad de Farmacia y otros Departamentos (Anatomía Patológica, Análisis Clínicos...) favoreció el desarrollo de este tipo de investigación, como se ve reflejado en el número de artículos publicados.

- Además, tal y como demuestran la Tabla 15 y el Gráfico 8, el factor impacto también refleja este cambio de tendencia de las publicaciones. En los dos últimos bloques de años analizados (2006-2009, 2010-2013) el valor más elevado del factor impacto general es el referido a la Investigación Traslacional, y no al de la Clínica. Evidentemente, para las series anteriores es más complicado, ya que en la referida como 1998-2001, se da el cambio de metodología científica, y aunque existen artículos vinculados a la Investigación Traslacional, no hay tiempo suficiente para que el concepto se haya desarrollado adecuadamente, y mucho menos para implementar una serie de procesos y procedimientos. Éstos últimos se realizarán en el siguiente grupo de años (2001-2005), por lo que evidentemente, el número de artículos (y su factor impacto) aumenta, aunque no llega a ser una participación excesivamente importante. Es por eso, que hay que esperar hasta 2006 para verificar la existencia de una metodología Traslacional totalmente establecida y funcionante, como se demuestra en las cifras, no sólo de manera absoluta, sino en relación con los periodos anteriores.
- En este sentido, es posible corroborar la teoría de las publicaciones científicas de Price¹⁴¹, que establece que el crecimiento de la información científica se produce a un ritmo muy superior respecto de otros fenómenos sociales, pero muy similar a los procesos biológicos. Dicho crecimiento exponencial se da a partir 2005 – 2006 cuando el número de artículos casi se cuatriplica respecto al periodo anterior. Este crecimiento es debido a la implantación de la Investigación Traslacional, como se ha comentado anteriormente, aunque su posterior desarrollo de momento es desconocido, pues la línea exponencial empieza para el periodo 2006 – 2009 y en la actualidad se encuentra en la parte creciente de la curva. Sin embargo, se puede considerar que su futura siga una tendiente positiva, considerando los avances que se están produciendo en la Oncología Médica, lo que indica, que seguramente se tratará de un escalonamiento o de una oscilación convergente tendente hacia la continuidad de la función (ver Figura 24).

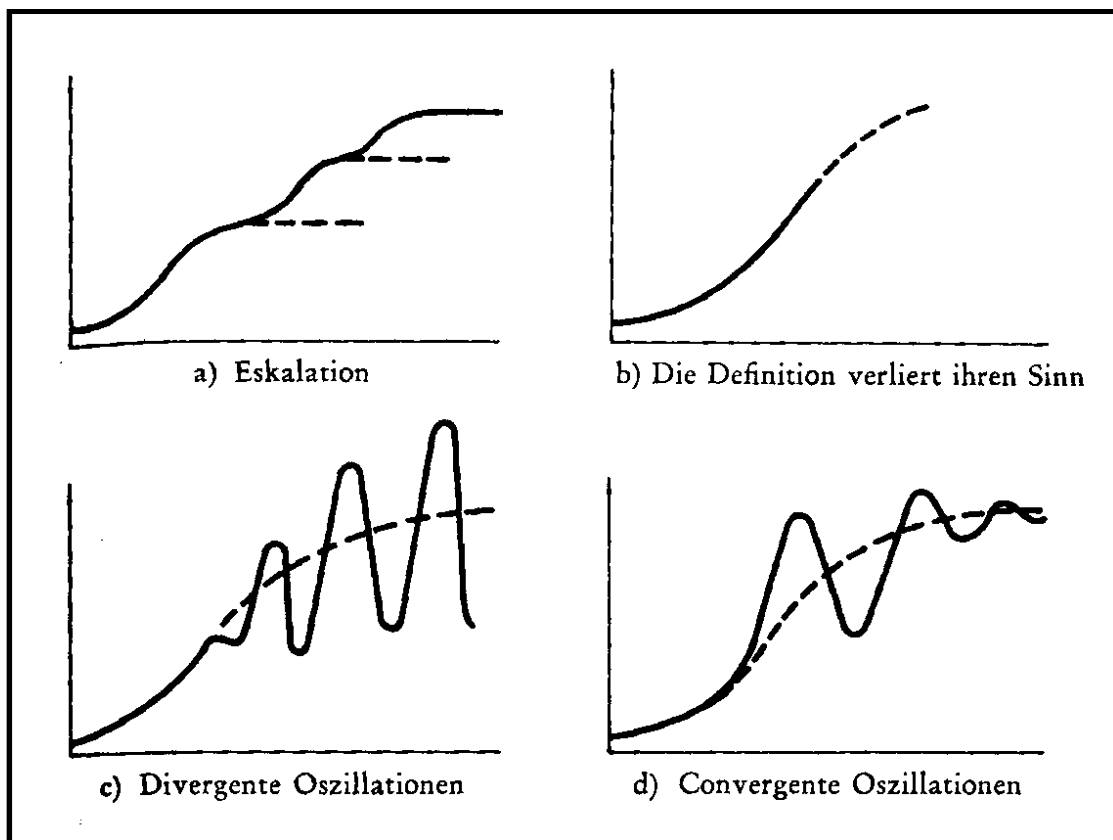


Figura 24: Reacciones ante la saturación de publicaciones (Price).

Los artículos, sin embargo, no dejan de ser el resultado de estudios realizados en el Servicio de Oncología Médica, tanto de los Ensayos Clínicos como de los INEs. De la lectura de la tabla y las gráficas resultantes se puede deducir:

- En el caso de la correlación entre los estudios acumulados y las publicaciones, es inversa, aunque a partir de 2012, pasa a ser directa. Ello concuerda con el valor del coeficiente de Pearson, de -0,681, que aunque negativo, no se acerca lo suficiente a -1. El motivo de esta tendencia a la relación lineal inversa es el propio procedimiento de la investigación clínica. Es decir, para que los resultados de un estudio sean publicables, el estudio ha de haber finalizado en el caso de la enfermedad metastásica, o por lo menos tener un periodo de seguimiento adecuado (mínimo tres años) para los análisis intermedios, en el caso de la enfermedad localizada. Ello indica, que lógicamente, a medida que se cierran estudios o pasa el tiempo establecido, se realizarán publicaciones. Eliminando el bienio 2012 – 2013, que es cuando la tendencia pasa a ser lineal,

las curvas de los estudios acumulados y la de publicaciones, resultan especulares y simétricas en su recorrido temporal.

- Para el caso de la comparación entre nuevos estudios y publicaciones, el valor del coeficiente de Pearson, 0,025, deja claro que existe un tipo de relación pero no es posible establecer su linealidad. Es más, si se revisa el trazado de las curvas, se puede comprobar que, contrariamente al caso de los estudios acumulados, la tendencia inicial para los años 2008 – 2010 es lineal, lo que concuerda con los datos anteriores de los estudios acumulados. Sin embargo, del 2010 al 2013, se cambia la tendencia a la inversa, aumentando las publicaciones y disminuyendo los nuevos estudios. El periodo analizado no es lo suficientemente largo para poder deducir una conclusión, pero si se puede establecer que visto el recorrido de las curvas, y las tendencias de los estudios se podría suponer que la relación podría ser linealmente inversa, de tal manera que el crecimiento de las publicaciones dependa en el tiempo del incremento de nuevos ensayos, por lo que los máximos y mínimos de las líneas estarían desfasados. Sin embargo, esto se trata de una hipótesis que tendría que ser refrendada en un futuro.

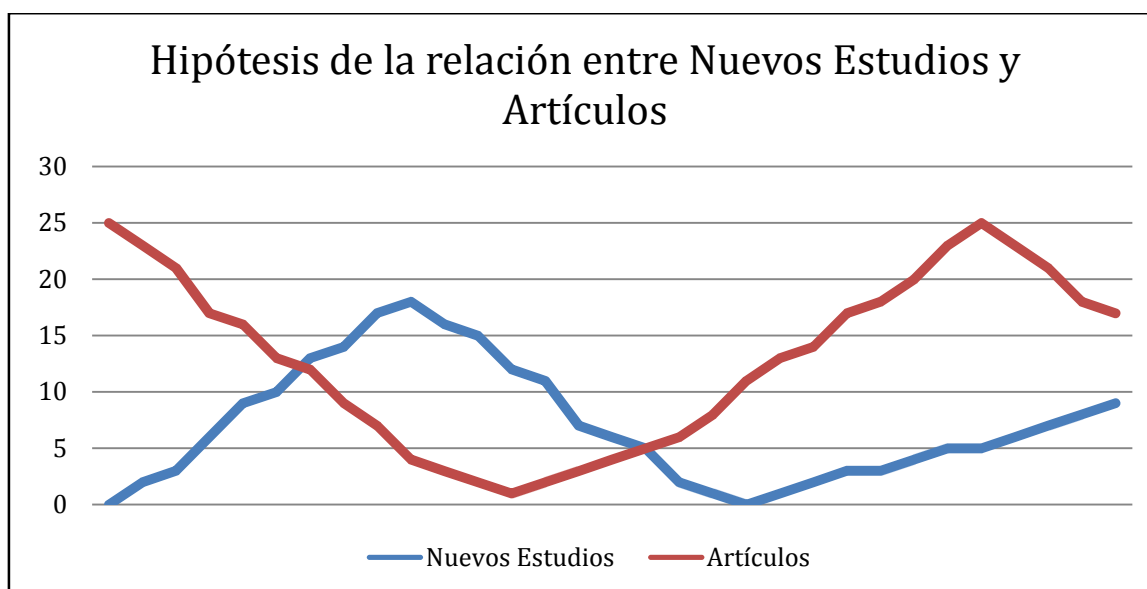


Gráfico 16: Comparación de publicaciones científicas respecto a los estudios acumulados y respecto a los nuevos estudios para el periodo 2008 – 2013 (Elaboración Propia).

D) PATENTES

La patente es el producto de un estudio de investigación y la obtención de la misma asegura recuperar la inversión realizada en dicho proyecto. Tradicionalmente, este tipo de indicadores se ha desarrollado en el ámbito básico de la investigación, sin embargo el cambio metodológico de clásica a Traslacional ha hecho posible, la introducción del ámbito preclínico en los centros sanitarios, lo que ha permitido aumentar las posibilidades de este tipo de desarrollo intelectual. La cuestión es que para que se pueda desarrollar una patente dentro del ámbito clínico, son necesarios distintos requisitos, entre los que destaca la presencia de un estudio de investigación, así como de la tecnología adecuada y necesaria y un equipo multidisciplinar. En este sentido, el Servicio de Oncología Médica, a través de un estudio de investigación pudo desarrollar, en colaboración con otros servicios, dos patentes que fueron registradas respectivamente en 2011 y 2012.

Como se puede observar en ambos casos, el equipo de inventores de la patente es un equipo multidisciplinar de investigación, donde tienen cabida distintas especialidades médicas. Asimismo, es posible incluir el apartado tecnológico necesario para desarrollar la patente, ya que está representado por un laboratorio y un servicio médico. Por otra parte, las patentes se encuentran enmarcadas en las líneas de investigación del Servicio de Oncología Médica, ya que sean generado dentro de la Línea 3 y se nutre y retroalimenta de la información generada en la Línea 1. Analizando los resultados generales de las patentes, se puede observar en relación a las variables analizadas y ponderadas:

- Equipo Multidisciplinar: el servicio que menos presencia tiene en el equipo es el de Cirugía Torácica, a pesar de su participación en ambas patentes. El motivo del poco peso de la especialidad es debido a su función, que aunque básica, porque gracias a ellos se obtiene el material biológico, no tiene continuidad más allá de su función primaria. Anatomía Patológica y Oncología Médica son las siguientes especialidades con una participación más reducida respecto al total. Anatomía Patológica se encarga de la preparación de las muestras para el posterior análisis por Microarrays, por lo tanto su ponderación es más alta y es la continuación del procedimiento iniciado por el Servicio de Cirugía. El Servicio

de Oncología Médica tiene la misma ponderación que el de Anatomía Patológica, aunque sus funciones son distintas. Primeramente coordina el proyecto, controlando que cada paso del procedimiento se realice adecuadamente y, además, colabora con el resto en función de las necesidades que se produzcan para la consecución de los objetivos. Inmunología sorprende con el porcentaje resultante y su posición en segundo lugar, ya que sólo participa activamente en una de las patentes, aunque esa participación resulta clave como se puede observar en el apartado correspondiente de la tabla anterior. Por último, el valor más alto corresponde al Laboratorio de MicroArrays, porque es quien va a llevar la mayor parte del trabajo técnico.

- Tecnología Disponible: queda claro, que en esta variable, el Laboratorio de MicroArrays es el que va a tener el máximo porcentaje seguido por los servicios de Inmunología y de Anatomía Patológica. El motivo es que se precisa de la tecnología de la que disponen para poder realizar y llevar a cabo todos los procedimientos para obtener la información pertinente de las muestras biológicas obtenidas por el Servicio de Cirugía. Evidentemente, también este último servicio dispone de tecnología, pero en un porcentaje mínimo, ya que aunque se dependa de la pericia del cirujano, también es necesario contar con el instrumental adecuado. Evidentemente, el Servicio de Oncología Médica es el único que no va a aportar ningún tipo de tecnología para la realización del estudio molecular que da lugar a las patentes, porque no entra dentro de sus funciones ni cometidos tenerla.
- Selección de Pacientes y Datos Clínicos: en esta variable, es el Servicio de Oncología Médica el que destaca en cuanto a valores, ya que será el que aporte mayor cantidad de información general, seguido de Cirugía, que va a aportar el resto de información (se podría considerar un porcentaje del total de información de un 30%, correspondiendo el restante a Oncología Médica). Inmunología y Anatomía Patológica van a terminar de refinar la información necesaria para luego poder correlacionarla con los resultados de los MicroArrays.

- Ponderación de Participación: queda claro que las patentes han sido el producto principalmente del trabajo realizado con la técnica de los MicroArrays, lo que se refleja en el valor del porcentaje de participación, seguido del Servicio de Oncología Médica, ya que es el marco en el que se encuadra la investigación. Los restantes servicios son imprescindibles cada uno de ellos en un apartado, desde la obtención de muestras, pasando por el refinamiento de la información y la obtención de resultados finales, con porcentajes similares. Es necesario destacar nuevamente, el alto valor medio que obtiene el Servicio de Inmunología teniendo en cuenta que sólo participa en una de las patentes, aunque esa participación es imprescindible y necesaria para su consecución.

IV.2. La Unidad de Gestión de Investigación Traslacional

Para que se desarrolle adecuadamente la Investigación Traslacional son necesarios, según Marincola y Caballero¹⁴², determinados requisitos como son los equipos multidisciplinares, el acceso a tecnologías cada vez más desarrolladas, los recursos humanos adecuados y la capacidad de captación de fondos para la financiación. Todo ello para permitir el acceso a las mejoras y a los avances científicos de los pacientes. Sin embargo, existe un problema práctico que es la escasa información y datos existentes sobre como gestionar este tipo de investigación para que su implementación sea eficaz. Ninguno de los autores analizados en el primer capítulo dedicado a este tipo de investigación, han sido capaces de establecer un modelo de gestión ni una estructura. Las únicas características que quedan claras de la lectura de los artículos de Pober, Dowset o Díaz-Rubio entre otros es la necesidad de que para que se desarrolle la Investigación Traslacional se precisa un centro sanitario con las siguientes características:

- Vinculado a formación universitaria y especializada.
- Elemento integrante del sistema sanitario del país.
- Prestación de servicios y productos sanitarios de manera rutinaria y asistencial.

- De carácter general, o si es centro especializado, con posibilidad de acceso fácil a otras especialidades.
- Tradición de Investigación Clínica y Básica.
- Personal preparado y adecuado en todos los niveles.
- Trayectoria científica contrastable y continuada, estructurada en líneas de investigación fácilmente identificables.
- Cooperación científica con otros grupos de investigación (internos y externos a la institución).

Como se puede comprobar por toda la información recopilada hasta el momento en el presente trabajo, el Servicio de Oncología cumple todos los requisitos anteriores ya que se encuentra en un centro hospitalario de carácter general que forma parte del Sistema Nacional de Salud, y queda clara su vinculación educativa no sólo en la denominación de Hospital Universitario, sino que además es una extensión del campus de Ciencias de la Salud (Medicina, Odontología, Enfermería, Farmacia, Biología, Químicas y Psiquiatría) de la Universidad Complutense de Madrid. Como centro público del Sistema Nacional de Salud, presta de manera rutinaria asistencia médica y dada su vinculación con la universidad, la investigación ha estado siempre muy presente, sobre todo la clínica, estando la básica más presente a nivel de facultades. Por otra parte, el servicio cuenta con un grupo de personal altamente preparado y cualificado a través de la evaluación general establecida para los médicos, MIR; para la enfermería, EIR, y para los biólogos, BIR. Por otra parte, con el paso del tiempo se ha construido un pool de personal de dedicación exclusiva a las labores de investigación: Unidad de Ensayos, Laboratorios de Oncología Molecular y MicroArrays... y que son el soporte y base de apoyo de cada uno de los investigadores. A partir de 2008, se crea la Unidad de Gestión de Investigación Traslacional, debido a la necesidad de separar los procedimientos y las actividades propias de la esta nueva metodología, que se había desarrollado paulatinamente, de la tradicional Investigación Clínica. Se presenta a continuación una descripción de la actividad de la unidad y el análisis de los resultados obtenidos.

A) FUNCIONES Y ACTIVIDADES

La Unidad de Gestión de Investigación Traslacional (en adelante UGIT) tiene en su haber las siguientes funciones:

- Es una unidad de apoyo de las Unidades Funcionales, que forma parte de la Unidad de Investigación, pero orgánicamente dependiente de la Jefatura de Servicio.
- Es proveedora de productos y servicios a nivel interno que generan a su vez productos y servicios a nivel externo. Esta provisión tiene además una doble función. La primera está vinculada a la gestión. Por ejemplo, la creación de una base de datos de control de muestras a analizar, que sirve de base para un servicio ofertado por parte del Servicio de Oncología Médica como es la determinación de CTC en sangre periférica para cáncer de colon metastásico. La segunda está vinculada a la información y a la gestión de la misma, como ejemplo se puede considerar la difusión selectiva de información a través de las solicitudes realizadas por los distintos miembros de las unidades funcionales o la búsqueda bibliográfica para la preparación del protocolo de un proyecto de investigación.
- Al ser la información y los datos la materia prima con la que se trabaja, puede colaborar con la Faceta de Docencia, sobre todo en el apartado referido a los Trabajos de Final de Grado o Master y con los Trabajos de Investigación de Doctorado (Tesis).
- Es una unidad cuyo trabajo es “movible”. Esto quiere decir, que según sean las necesidades de la Unidad de Investigación, las funciones de la UGIT podrán variar o modificarse. Así, por ejemplo, en periodos de mucha actividad, si es necesario, la UGIT puede ayudar a los coordinadores de la Unidad de Ensayos (UE) con la gestión de la documentación, introducción de datos, mantenimiento del archivo del IP...

En cuanto a las actividades realizadas por dicha unidad, queda claro por la Tabla 20, que, en su mayor parte, van a estar vinculadas a la faceta de Investigación, seguido de Docencia. En el periodo de referencia, se puede observar un incremento paulatino de la actividad de docencia en la UGIT, a pesar de que es en el año 2011 cuando se da el

punto de inflexión. Este cambio en la tendencia se debe a la inclusión dentro del plan de estudios de medicina del trabajo de fin de grado, ya comentado en el epígrafe I.2. Evidentemente, esto implica, como se puede verificar visualmente en el Gráfico 11, que este aumento deriva en un detrimento de faceta de Investigación.

En cuanto a la Faceta de Investigación, la UGIT se crea principalmente ante la necesidad de gestionar de manera eficiente la investigación de carácter Traslacional, como se ha comentado anteriormente. Es más, la creación de esta unidad se debe principalmente a la necesidad de establecer una coordinación en los proyectos generados dentro de la Plataforma de Investigación Traslacional creada dentro de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC) del Instituto de Salud “Carlos III”. Como se ha comprobado, aunque en un principio, la coordinación de esta plataforma y la gestión de información ocupaba casi todas las actividades de la UGIT, posteriormente su actividad ha sido compartida con la Docencia, cuestión por otro lado, nada ilógica, ya que parte de la Investigación Traslacional se apoya en la Docencia y esta precisa de los avances de la investigación en general para poder aportar información y conocimiento.

Como se puede comprobar, las cuatro grandes áreas en las que se dividen las actividades de Investigación de la UGIT se establecen definitivamente a partir de 2010. En conjunto, los datos de las categorías dan una panorámica de cómo empezó la unidad, cual ha sido su desarrollo hasta el momento y, en la actualidad, cuales son las prioridades. Tal y como se ha comentado, en 2008, las actividades de la UGIT estaban centradas en la coordinación de la Plataforma de Investigación Traslacional de la RTICC, y sobre todo, en la elaboración de literatura gris: memorias de actividad, informes y desarrollo de indicadores (artículos, proyectos...), para lo cual, se gestionó un sistema de selección y recuperación de información retrospectivo. Este sistema lo que permite es periódicamente recuperar datos científicos de la actividad del servicio para poder realizar los documentos solicitados por las distintas administraciones e instituciones con las que se colabora. Evidentemente, fue el objetivo prioritario durante los dos primeros años de actividad de la UGIT, ya que hubo que diseñar los dos sistemas, tanto el de recuperación como el de selección, diseñar e implementar las bases de datos y los procedimientos, así como calcular los periodos de revisión y

actualización. Por último fue necesario, obtener la información con búsquedas retrospectivas en las distintas bases de datos bibliográficas y cruzar los resultados, eliminando las duplicaciones y actualizando determinados ítems, como el factor de impacto o las cuantías económicas parciales de los proyectos. Este proceso inicial, ha permitido, que a partir del 2010, y en los siguientes años, las labores a realizar en este sistema de información se reduzcan exclusivamente al mantenimiento y a la actualización, lo que ha permitido a la UGIT hacerse cargo de otras actividades vinculadas a la Investigación.

Otra actividad que siempre ha estado presente en la unidad y que ha ido adquiriendo paulatinamente más importancia es la Difusión Selectiva de Información (DSI). Este servicio, típico de bibliotecas especializadas y centros de documentación, consiste en hacer llegar a los usuarios (médicos, enfermería...), de forma regular, los resultados de un perfil de búsqueda personalizada. La DSI es un servicio que, al igual que el resto de actividades se ha ido configurando con el tiempo. Para poder realizar este servicio, ha sido necesario identificar los rasgos comunes de las búsquedas de los usuarios, asociar los resultados a las líneas de investigación del servicio y establecer el perfil de usuario (estudiante, investigador, personal de apoyo...) y del tipo de búsqueda (general, específica, de revisión...). Finalmente, con los perfiles establecidos, y para aquellos que lo soliciten, se preparan búsquedas periódicas de las publicaciones científicas pertinentes cuyos datos se proporcionan posteriormente, según las preferencias (listados bibliográficos, artículos, abstracts, índices...). Para esto último, se generan una serie de plantillas documentales que posteriormente se cumplimentan. La actividad reflejada en el Gráfico 12, demuestra que, al contrario de lo que sucede con la Elaboración de Documentación, la DSI es un servicio que ha ido poco a poco adquiriendo importancia, ocupando hasta un 20% de la actividad desde 2010. Aunque el porcentaje que ocupa la DSI es significativo, en relación al resto de actividades es menor. Los motivos son varios aunque es necesario destacar, por una parte, la necesidad de que la UGIT se encargue de otras labores, como la gestión de estudios o la colaboración con la realización de TFGs. Asimismo, el hospital cuenta con una biblioteca especializada, con medios propios, por lo que es absurdo duplicar funciones, ya que este centro de información es el que mejor preparado está. También se debe

contar con la preferencia de los propios usuarios, que según sus circunstancias, pueden preferir hacer uso o no de este servicio. En este sentido, queda claro que el servicio se ofrece porque existen usuarios que lo solicitan y que se benefician de ello, aunque no es ni será a corto plazo la actividad más importante de la UGIT.

La tercera actividad establecida desde 2008, es la Gestión de Expedientes. Esta actividad está vinculada a los distintos procedimientos administrativos generados por las instituciones a la hora de realizar estudios y proyectos de investigación. Las labores vinculadas a esta actividad son distintas a la elaboración de documentación o a la recuperación de información anteriormente mencionadas. Ciertamente, se van a nutrir de los resultados de estas últimas pero la finalidad será diferente. La gestión de expedientes implican la preparación de la documentación requerida por la institución pertinente para poder realizar un estudio o proyecto, así como saber en cada momento del procedimiento donde se encuentra el expediente y los pasos siguientes que cumplirá hasta el final del mismo. Por lo tanto, tiene sentido que este tipo de actividad empiece a realizarse a partir de 2009, cuando parte de los ENI pasan de la Unidad de Ensayos a la de Gestión de Investigación Traslacional. Es más, es a partir de 2009 que la Gestión de expedientes tiene los valores de actividad más altos en este año y en el siguiente, descendiendo posteriormente. El motivo es que evidentemente al hacerse cargo de los ENIs, se tuvo que implementar un manual de procedimiento adecuado para poder gestionar eficientemente los expedientes, lo que implicó un aumento del tiempo dedicado a esta actividad, no sólo por este hecho sino porque además, el número de nuevos ENIs en 2009 y 2010, había incrementado respecto al 2008, y el número de ENIs acumulados también era bastante importante. Evidentemente, una vez que se seleccionaron los estudios que pasarían a depender de esta unidad, se generó un sistema de gestión basado en el tipo de procedimiento que se atendía y la documentación que se tenía que aportar y conformaba el expediente. Esta actividad ha ido descendiendo, ya que la gestión de los expedientes, no implica la gestión del estudio, sino que administrativamente no haya fallas ni errores. En este caso, en la gestión de los expedientes que hasta el momento se han realizado, la UGIT no ha tenido que ver con la posterior gestión del estudio, ni ningún control sobre este.

A partir del 2009, la gestión integral de parte de los ENI pasó de la UE a esta unidad, por lo que su actividad inicial, vinculada a la gestión de la investigación en grupos y redes cooperativos se modificó sustancialmente, como se puede comprobar por las cifras presentadas. Como se puede comprobar por las gráficas, producto de la Tabla 21, desde 2009, la actividad de la UGIT en lo que se refiere a la gestión de INEs se ha multiplicado, llegando a ocuparse directamente de un tercio de los estudios que estaban realizándose en la Unidad de Investigación en el 2013. Unos resultados similares se obtienen de las lectura de datos de los nuevos ENIs, con la participación de la UGIT en la gestión directa de entre un 30% (2008 y 2013) y un 60% (2012), con un promedio del 44% (Tabla 22). Esto significa que de 10 ENIs, 4 de ellos van a ser gestionados y organizados directamente desde la UGIT.

Esto lleva a que a partir de 2010 de manera definitiva, se incluya una nueva actividad, que es la de Gestión de Estudios. En este caso, por cada estudio, no se trata solamente de realizar la gestión administrativa, sino de controlar en todo momento el desarrollo del estudio para que se realice adecuadamente. Esto incluye diseñar los procedimientos, establecer unos tiempos y cronogramas, obtener datos y, en definitiva, realizar las tareas pertinentes para que se cumplan los objetivos establecidos de manera satisfactoria. Revisando los datos aportados por el gráfico, se puede observar como a partir de 2011, la Gestión de Expedientes va disminuyendo mientras aumenta la de Estudios. El motivo es simple: la Gestión de Expedientes realmente representa la parte más básica y menos científica de un estudio, ya que se trata principalmente de procedimiento administrativo, sin embargo, respecto a la de Estudios tiene una gran ventaja y es el conocimiento del expediente completo (procedimientos, objetivos, fases, metodología...) por lo que la persona que gestiona administrativamente es la que mejor conoce el estudio. Es por eso, que desde 2011 la mayor parte de los expedientes de estudios de investigación pasan a ser gestionados íntegramente en la UGIT. Como se puede comprobar, para el año 2013, la Gestión de Estudios es la actividad que mayor porcentaje de tiempo ocupa en la UGIT, seguida por la DSI y a bastante distancia la Gestión de Expedientes y la Elaboración de Documentación. Se debe considerar que estas dos últimas actividades están siempre vinculadas a ENIs, por lo que de los estudios que se gestionan en la unidad, se incluye

en esa gestión la realización y elaboración, no sólo del expediente del estudio, sino también de cualquier documento que se deba incluir, de ahí la diferencia de cifras existentes.

Por otra parte, no todos los estudios y proyectos se gestionan de igual manera. Se han identificado dos tipos de Gestión de Estudios que se han realizado para el periodo analizado y que en la actualidad se mantienen: Gestión tipo CRO y Gestión tipo Coordinador. Los tipos de gestión se han tomado de la metodología del ensayo clínico y de lo establecido en el Real Decreto 223/2004 que los regula a nivel nacional. La gestión de un estudio o proyecto tipo coordinador implica la gestión administrativa del estudio en el Servicio de Oncología Médica, así como la vertiente científica y de datos. De esta manera, la UGIT trabaja de manera similar a como la Unidad de Ensayos trata cualquier estudio, aunque en este caso, se incluye todo el aspecto administrativo que en el caso de los ensayos lleva una CRO o el Promotor. Este tipo de gestión es clásica en los ENIs donde el Servicio de Oncología Médica participa junto a otros centros como colaborador o en los ENIs que realiza como centro único.

Como ejemplo, se puede citar el estudio PI12/3104: *Validación de Aprataxina como biomarcador de respuesta a irinotecan en pacientes con cáncercolorrectal*. Se trata claramente de un ENI, pues es un estudio retrospectivo que pretende validar la expresión de una proteína como factor predictivo de respuesta a un tratamiento basado en Irinotecán. Para ello, se precisan los datos clínicos de pacientes que hayan recibido dicho fármaco y disponer de muestra de tumor para realizar las determinaciones moleculares pertinentes. Se trata además de un estudio multicéntrico, financiado a través de la Comisión Europea con el programa ERA-Net, donde el Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos es uno de los grupos colaboradores, y que está coordinado desde el Hospital Universitario Valle de Hebrón (Barcelona), que es además el promotor de dicho estudio. En este caso específico, la UGIT realiza las siguientes tareas.

- Preparación del Expediente Administrativo, en colaboración con el centro promotor.

- Gestión administrativa del estudio: se incluyen todos los procedimientos que son necesarios realizar tanto en el centro hospitalario como con la Administración Pública para la puesta en marcha del estudio.
- Elaboración de documentación y herramientas de gestión del estudio, incluyendo desde la creación de la hoja informativa y el Consentimiento Informado al cronograma de actuación a nivel interno.
- Obtención de datos clínicos y cumplimentación de la base de datos.
- Gestión de los procedimientos internos como facturas, control de muestras y determinaciones, contactos con otros Servicios Médicos (Anatomía Patológica y Farmacia), etc.

Por otra parte, la gestión tipo CRO, es típica de los estudios donde participan otros centros colaboradores, aparte del Servicio de Oncología Médica, que además cumple las funciones de coordinación general y/o promotor del ENI. Esto indica que la gestión se desarrolla en dos niveles: un nivel Macro y uno Micro. La que se puede denominar “Micro Gestión” es el equivalente a la Gestión tipo Coordinador, es decir, el control del estudio a nivel Servicio de Oncología Médica. La “Macro Gestión”, por el contrario, entraña la responsabilidad de gestionar no solamente el estudio a nivel micro sino además coordinar el trabajo con cada uno de los centros vinculados al proyecto. De esta manera, sobre todo lo referente a la gestión del expediente administrativo, a la elaboración de documentación y al control general de pacientes y/o muestras incluidas así como los cronogramas y la logística de cada uno de los centros, recaen en la UGIT. Como se deduce, la faceta de “Macro Gestión” incluye mayor responsabilidad y mayor dedicación, a parte de que generalmente, esta faceta, incluye la “Micro Gestión”. Ejemplo de lo expuesto anteriormente es el FIS PI12/00172: *Estudio de marcadores moleculares (K-Ras, B-Raf, Inestabilidad de Microsatélites y Micro RNAs) en el estadio III de cáncer de colon*. Dicho estudio, en realización por el momento, pretende determinar si la combinación de las CTCs como factor pronóstico (criterio de inclusión de pacientes) y los MSS, K-Ras, B-Raf y Micro RNAs permiten distinguir que población se beneficiará del tratamiento quimioterapéutico tras la cirugía. En este estudio, realizado a través de la RTICC y en colaboración con el Grupo TTD, participan 33 centros españoles, siendo el Hospital Clínico San Carlos el centro de referencia para la

determinación tanto de las CTCs como del resto de biomarcadores. Para poder realizar estas determinaciones se ha contado con la colaboración del Laboratorio de Genómica y Reproducción Asistida (Servicio de Análisis Clínicos), Unidad de Patología Molecular (Anatomía Patológica), Laboratorio de Micro Arrays, Laboratorio de Oncología Molecular y el Servicio de Oncología Médica, coordinando toda la infraestructura del estudio a través de la UGIT. Esta unidad, además, está teniendo un rol fundamental, ya que se encarga además de todo el aspecto administrativo relacionado con el proyecto en tres niveles distintos. El primer nivel es el vinculado a la financiación, ya que depende del Instituto de Salud “Carlos III”, y por lo tanto, existe además una faceta jurídica y administrativa. El segundo nivel es más complejo: el Servicio de Oncología Médica es el promotor y centro de referencia para el resto de hospitales participantes por lo que debe gestionar con cada uno de ellos el estudio. De esta manera, recae sobre la UGIT, llevar a cabo 33 procedimientos administrativos, con las modificaciones pertinentes según los centros, responder a las necesidades de cada uno de ellos y organizar con cada uno de los centros los envíos de muestras y datos, por ejemplo.

Evidentemente, la “Macro Gestión” incluye más tiempo y más cantidad de actividad de la UGIT que la “Micro Gestión” y el resto de actividades y, sin embargo, resulta que es la que mayor porcentaje adquiere a lo largo del tiempo. En este sentido es interesante ver como la Gestión de Estudios pasa a ser una parte imprescindible de la UGIT, aunque dentro de esta gestión, la del tipo CRO es la que más notable y rápidamente ha crecido desde el 2009, respecto a la gestión tipo coordinador, cuyo crecimiento, aunque constante es mucho más lento (Gráfico 13).

Sin embargo, queda claro que la UGIT no gestiona exclusivamente estudios, ni se dedica solamente a la difusión de información. Se ha comentado como característica anteriormente, que se trata de una unidad flexible, cuyas funciones son “movibles” y adaptables según requiera la situación o el periodo temporal. Como se puede comprobar los trabajos vinculados a la Docencia (Tabla 23), la categoría Documentación es constante todos los años, aunque representa menos del 5% de la actividad realizada por la UGIT. Otra categoría que tiene un porcentaje bajo es la referida a Tesis, además de no ser continua en el tiempo. El motivo de esta discontinuidad es que depende del número de tesis que se estén realizando así como

la posibilidad de lectura de cada una de ellas en un periodo determinado, ya que debe de pasar un proceso administrativo. En este caso, además, se debe considerar el deseo o necesidad del doctorando de solicitar apoyo a la UGIT. Los productos ofertados por la UGIT en este caso son tres: apoyo bibliográfico, diseño diplomático y documental del texto de tesis y elaboración de herramientas de apoyo. Esta última ha sido la más demandada, junto con el diseño diplomático y documental. Los trabajos de Fin de Grado de Medicina se empiezan a realizar en el 2011 como producto de la implantación de los nuevos planes de estudios del Espacio Europeo de Educación Superior. El objetivo de este tipo de trabajo es que el alumno entre en contacto con la metodología científica de investigación médica. Desde el 2011, año en el que se impartió por primera vez la asignatura, el Servicio de Oncología Médica ha sido receptor de más de 20 estudiantes que han realizado su TFG en el servicio, en las distintas unidades. La UGIT ha estado involucrada en la tutorización de las tareas colaborando tanto con los alumnos como con los tutores. Sus funciones han sido principalmente ayudar a los alumnos con la creación de bases de datos en función de los objetivos del trabajo, así como la codificación, revisión y corrección de la misma. Asimismo, ha facilitado la minería de datos y ha ayudado con la búsqueda bibliográfica a los alumnos. En este sentido, el ser una unidad de apoyo que trabaja con información como materia prima ha permitido ser uno de los puntos fuertes que el Servicio de Oncología aporta a los alumnos para la realización de los TFG.

Este último punto de la docencia ha hecho que la UGIT haya variado la dedicación de las Funciones de Docencia e Investigación desde el 2008 hasta la actualidad, como se puede verificar en el Gráfico11. Las dos líneas están separadas en 2008 y a partir de 2010 empiezan a acercarse, sobre todo a partir del año 2011, donde se da el punto de inflexión, para mantenerse constante en los dos años siguientes. Si se compara el gráfico con la tabla, se puede encontrar el motivo del cambio de tendencia. En 2010, la UGIT colaboró en la presentación de una tesis con la realización de índices temáticos y con el diseño documental del texto, por lo que parte del tiempo y de la actividad de dicha unidad estuvo más vinculada a la Faceta de Docencia, restándole actividad a la de Investigación. Por otra parte, a partir del año 2011, la UGIT se involucró aún más con los TFG, por lo que el total de actividades de la unidad se tuvo que redistribuir

entre Docencia e Investigación, siendo la relación de uno a cinco en el 2010 y ascendiendo a uno a cuatro en los dos siguientes años. Obviamente, se trata de una relación lineal inversa, ya que si las actividades relacionadas con Docencia ascienden, descienden las de Investigación (Coeficiente de Pearson: -0,978834).

B) ANÁLISIS DAFO

Aunque se trata de dos herramientas propias del mundo empresarial, su aplicación a la UGIT permite analizar los aspectos del entorno real (DAFO) y en relación a otras unidades (Benchmarking). En relación al DAFO, la información aportada por la Tabla 25, y las estrategias resultantes (Tabla 28) demuestran la necesidad de establecer claramente las funciones de la unidad, pues aunque como se ha comentado previamente, se trata de una unidad “movible”, esta adaptabilidad puede ser a largo plazo un punto negativo, puesto que la carencia de funciones y procedimientos, puede hacer llegar su desaparición mediante la absorción en otra unidad. Por otra parte, es necesario establecer un listado de productos y servicios de información vinculados a la Investigación Traslacional. Esto permitiría además de dar a conocer la unidad a nivel interno, crear nuevas alianzas con distintas entidades, tanto internas como externas al Servicio de Oncología Médica. Asimismo, la Investigación Traslacional se caracteriza por su multidisciplinariedad, por lo que tanto la promoción como la creación de alianzas son los puntos clave para poder colaborar con otras disciplinas científicas, menos vinculadas al campo de la oncología médica. Justamente, en la originalidad del planteamiento, se puede encontrar la solución a los problemas: la UGIT se plantea como una unidad de información y gestión de la misma, por lo que siempre va a trabajar con datos. Cómo se promocionen las actividades que realiza será el punto clave para su desarrollo, no sólo dentro del Servicio de Oncología o del propio centro sanitario, sino también en otros entornos (académico, empresarial, industrial...).

			SITUACIÓN EXTERNA																
			OPORTUNIDADES								AMENAZAS								
			O 1	Cobertura Integral de Estudios	O 2	Servicio de Referencia de Información en IT	O 3	Estructura de Investigación similar a Grupos de Referencia	O 4	Nueva Metodología de Investigación	O 5	Nuevas Metodologías y Herramientas de Gestión en el Ámbito Científico	A 1	Desconocimiento por parte de los Agentes Externos	A 2	Planteamientos Conservadores en la Formación y en el Campo Laboral	A 3	Diferente Organización de los Campos de Aplicación	A 4
SITUACIÓN INTERNA	FORTALEZAS			ESTRATEGIAS OFENSIVAS								ESTRATEGIAS REACTIVAS							
		F 1	Unidad Versátil	Gestión de Investigación Traslacional como una Actividad Real								Ampliación o disminución de funciones asignadas a la UGIT según necesidades							
		F 2	Conocimiento de los Procedimientos	Nuevos Servicios y Productos para los Investigadores								Participación del Personal de la UGIT en actividades de formación y promoción							
		F 3	Generación de Información	Generación de Interacciones con Grupos Internacionales de Referencia (Estados Unidos, Canadá, Australia...)								Establecer macro procedimientos flexibles para su aplicación en distintos tipos de campos de aplicación							
		F 4	Elaboración de Herramientas Internas	Nuevo Perfil del Personal de Investigación								Generación de nuevas líneas de investigación aplicadas a la gestión de la IT desarrollando estudios participativos							
		F 5	Formación en CC de la Información	Desarrollo de Nuevas Líneas de Gestión de Información, de Investigación...								Colaboración de la UGIT con instituciones externas vinculadas (universidades, centros de información, centros de investigación, etc.)							
	DEBILIDADES			ESTRATEGIAS ADAPTIVAS								ESTRATEGIAS DEFENSIVAS							
		D 1	Falta de Definición en Funciones	Establecimiento de unidades de investigación vinculadas y calendario de reuniones periódicos para el desarrollo de actividades								Revisión y Cambio de los Planes de Estudios y de las competencias establecidas por las Autoridades pertinentes							
		D 2	Sin estructura clara frente al resto de Unidades	Establecimiento de un listado de productos y servicios								Definición de funciones según formación y ámbito de trabajo							
		D 3	Desconocimiento por parte de los Agentes Colaboradores	Desarrollo de actividades prácticas y formativas para la aplicación de la metodología traslacional								Desarrollo de Manuales de Procedimientos para el desarrollo de un modelo de gestión eficaz según el campo de aplicación							
	D 4	Falta de Definición en la Formación del Personal	Desarrollo de un sistema de gestión de investigación participativo								Promoción de la UGIT como unidad de apoyo								

Tabla 28: Análisis DAFO completo, con el desarrollo de estrategias en función de las fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas para la UGIT (Elaboración Propia).

C) ESTUDIO DE BENCHMARKING

Por otra parte, el análisis de Benchmarking, muestra dentro de una selección de hospitales de nivel 3, donde existe un Servicio de Oncología Médica, los componentes de la faceta de investigación. Como se puede comprobar por la información de la Tabla 26, la estructura de la Unidad de Investigación en estos servicios va a diferir. Sólo existe un servicio de oncología que tiene una UGIT aunque dos de los centros tienen una unidad denominada “Estudios Preclínicos”, cuyas funciones se asemejan a la de la UGIT, ya que en su caso coordinan todo tipo de ENIs, desde la gestión administrativa del expediente hasta la selección de pacientes e introducción de datos. Se trata de una unidad muy vinculada al Laboratorio de Investigación, de lo que se deduce que gestiona investigación de tipo Traslacional. La UGIT, por otra parte, no tiene una vinculación clara, debido a su carácter adaptador, pudiendo en algunos casos centrarse en el trabajo de Laboratorio, y en otros, en el aspecto más clínico. Por otra parte, sólo la UGIT, ofrece un servicio distintivo, respecto a la unidad de Estudios Preclínicos, que es la Difusión Selectiva de Información. Este servicio si está bien planificado, no sólo sirve para mantener informado al investigador que lo solicita sino que es también un repositorio, tipo archivo de la información bibliográfica que sustenta los posteriores estudios de investigación o docencia que se realizan en el Servicio de Oncología Médica.

Otro apartado interesante es el referido a la Unidad de Ensayos Clínicos. Todos los centros presentes en el estudio de Benchmarking, tienen una unidad de este tipo, con posibilidad de contar además con una unidad de Enfermería de Investigación. Sin embargo, en algunos casos, dentro de esta unidad se incluye una subunidad destinada a la Gestión Administrativa, lo que implica que a pesar de que los ENIs forman parte de esta unidad, la gestión documental y administrativa tiene sus propias herramientas y personal asignado. Por último, es interesante contar que en el desarrollo de la investigación en oncología, todos los servicios de oncología crean alianzas con otros departamentos médicos, siendo los más habituales: cirugía, anatomía patológica y análisis clínicos, quedando en segundo lugar Medicina Preventiva, Farmacia, Inmunología. En cuanto a la categoría Otros, es necesario destacar, que todos los centros colaboran con otros servicios médicos, aunque no de la misma manera ni con

la misma asiduidad, ya que va a depender de las líneas de investigación que desarrollen, así como de los medios que dispongan o a los que puedan acceder.

D) INGENIERÍA DE PROCESOS

La ingeniería de procesos demuestra la utilidad de la UGIT, ya que ahorra 1680 horas al investigador en distintas actividades de Docencia e Investigación. El investigador puede usar estas horas que asigna a la UGIT en su labor asistencial o incluso en seguir generando nuevos recursos de Investigación así como de actividades vinculadas a su labor docente. Según se ha podido observar en la tabla de ingeniería, la mayor diferencia de horas entre la UGIT y el Investigador se da en procesos vinculados a la elaboración y desarrollo de herramientas de gestión (bases de datos, arquitectura de información...) así como en el desarrollo de productos informativos y servicios documentales (diseño diplomático de documentos, difusión selectiva de información o gestión de expedientes). Evidentemente, esto tiene un motivo de ser y es que la formación que han recibido cada uno de los dos profesionales, documentalista y médico, son distintas, por lo que sus habilidades están enfocadas a distintos objetivos. En este caso, la UGIT trabaja principalmente con datos, que una vez procesados generan la información necesaria, relevante y pertinente, que precisa en un determinado momento el usuario (investigador, estudiante...). Esta información a su vez será procesada y utilizada por el usuario para generar conocimiento. Este nuevo conocimiento aporta datos que volverán a ser empleados en un futuro, cerrándose el círculo. Con la Ingeniería de Procesos, se demuestra con valores absolutos como la UGIT es eficaz y efectiva al poder gestionar de manera rápida y normalizada los procesos internos vinculados a la Investigación Traslacional desarrollada en el Servicio de Oncología Médica.

Capítulo V

Conclusiones

El presente trabajo de investigación es pionero e innovador en su planteamiento y desarrollo, ya que es el primero que se realiza en España en cuanto a la gestión de la Investigación Traslacional aplicada al campo de la Oncología Médica.

1.- El background científico del Servicio de Oncología Médica demuestra el grado de complejidad y multidisciplinariedad de la Investigación realizada en dicho servicio y su dinamismo e innovación.

- A. Para los ensayos clínicos existen causas ajenas a la Investigación Traslacional que van a influir en las cifras, cuya evolución es lenta en el tiempo. En la tipología de ensayo, los estudios fase II y III son los más numerosos y el promotor mayoritario es la industria farmacéutica, seguida por los grupos cooperativos y la investigación de carácter académico.
- B. En cuanto a los Estudios No Intervencionistas, su número se ha incrementado para todo el periodo estudiado. Estos estudios son la representación de la Investigación Traslacional, y su presencia muestra el grado de compromiso del Servicio de Oncología con el cambio metodológico de la investigación.
- C. Respecto a las Publicaciones Científicas, el Servicio de Oncología, desde su creación hasta la actualidad, ha realizado investigación. El cambio metodológico de la Investigación Traslacional ha permitido aumentar la producción de publicaciones, así como el factor de impacto de las mismas.
- D. En relación a las Patentes, la presencia de equipos multidisciplinares son imprescindibles y críticos para su generación. La correcta ejecución de los procesos implica la presencia y labor de diversos especialistas que tienen distinto peso según los procesos, pero todos vitales para la creación de la innovación.

2.- La capacidad de adaptación y la movilidad son las dos principales funciones de esta unidad, permitiendo su participación en las Facetas de Docencia e Investigación.

- A. En cuanto a Investigación, la unidad desarrolla una serie de servicios y productos complementarios basados en la generación de información y documentación que aportan un valor añadido al Servicio de Oncología Médica.

Referente a la Docencia, la unidad se ha transformado en una herramienta de apoyo para el servicio.

- B. Es preciso realizar estrategias y políticas de promoción de la unidad ya que corre el peligro de ser confundida en sus funciones.
- C. El Servicio de Oncología Médica de este centro hospitalario ha sido pionero en incluir una Unidad de Gestión de Investigación Traslacional como tal. Sin embargo, existen otros centros en España donde se gestiona este tipo de investigación, aunque pueda diferir el planteamiento.
- D. La unidad realiza una serie de labores y procesos secundarios en un número de horas inferior a las empleadas por los investigadores. Ello supone un ahorro importante de tiempo para los miembros del Servicio de Oncología Médica.

Por último se aconseja el desarrollo de la línea de investigación abierta con el presente trabajo, para el impulso de nuevos proyectos de Investigación Traslacional con datos reales, ya no sólo en Oncología Médica, sino también en otras especialidades médicas y en otras disciplinas de las Ciencias de la Salud.

Capítulo VI

Bibliografía

¹Hörig H, Pullman W. From bench to clinic and back: Perspective on the 1st IQPC Translational Research conference. J Transl Med. 2004; 2:44

² Chabner BA, Boral AL Multani P. Translational Research: Walking the Bridge between Idea and Cure – Seventeenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. Cancer Res. 1998;58: 4211-4216.

³ de Oca J. La investigación traslacional en cirugía. Cir Esp. 2005;78:135-7.

⁴ Stojadinovic A, Ahuja N, Nazarian SM, Segev DL, Jacobs L, Wang Y, Eberhardt J, Zeiger MA. Translational Research in Surgical Disease. Arch Surg. 2010;145(2):187-196.

⁵ Chow LWC, Toi M. Translational research in oncology comes timely. Biomedicine & Pharmacotherapy 2005;59: \$263

⁶ Osborne CK, Chamness GC. Translational research in the San Antonio breast cancer SPORC. Breast Cancer Res Treat. 1994;32(1):1-4.

⁷ Liu BC, Droller MJ. Translational research in urology: From the laboratory to the clinic. Urol Oncol. 1995;Mar-Apr;1(2):49-50.

⁸ Busse R, Fleming I. A critical look at cardiovascular translational research. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1999; 277:H1655-60.

⁹ Saijo N. Translational Study in Cancer Research. Internal Medicine. 2002;4 1: 770-773.

¹⁰ Clark ML. Fichas de MedTrad: Translational Research. Panace@. 2003;IV:6-8.

¹¹ Sonntag KC. Implementations of Translational Medicine. J Transl Med. 2005; 3:33.

¹² Hait WN. Translating Research into Clinical Practice: Deliberations from the American Association for Cancer Research. Clin Cancer Res. 2005;11:4275-4277.

-
- ¹³ Kotlan B, Strocek DF, Marincola FM. Turning laboratory findings into therapy: a marathon goal that has to be reached. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009; 119 (9):586-93.
- ¹⁴ Littman BH, Di Mario L, Plebani M, Marincola FM. What's next in translational medicine? *Clin Sci (Lond)*. 2007; 112: 217-227.
- ¹⁵ Mankoff SP, Brander C, Ferrone S, Marincola FM. Lost in translation: obstacles to translational medicine. *J Transl Med*. 2004; 2: 14.
- ¹⁶ Wehling M. Translational medicine: science or wishful thinking? *J Transl Med*. 2008; 6: 31.
- ¹⁷ Marincola E. Why is public science education important? *J TranslMed*. 2006; 4: 7.
- ¹⁸ Díaz-Rubio E. La investigación traslacional en oncología clínica: retos y oportunidades. *Farmacia Hospitalaria*. 2010 Mar;1(34):1-7.
- ¹⁹ Dowsett M. New hurdles for translational research. *Breast Cancer Res*. 2000; 2:241-243.
- ²⁰ Campbell EG, Weissman JS, Moy e, Blumenthal D. Status of clinical research in academic health centers. Views from the research leadership. *JAMA* 2001;286: 800-6.
- ²¹ Poher JS, Neuhauser CS, Poher JM. Obstacles facing translational research in academic medical centers. *FASEB Journal* 2001; 15:2303-2313.
- ²² Rosenberg, LE. The physician-scientist: an essential—and fragile—link in the medical research data. *J. Clin. Invest*. 1999;103: 1621–1626.
- ²³ Goldstein JL, Brown MS. The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered—but still beloved. *J. Clin. Invest*. 1997;99: 2803–2812.
- ²⁴ Feinstein AR. Basic biomedical science and the destruction of the pathophysiologic bridge from bench to bedside. *Am. J. Med*. 1999; 107: 461–467.

-
- ²⁵ Simon R. Lost in Translation. Problems and pitfalls in translating laboratory observations to clinical utility. *Eur J Cancer*. 2008; 44(18): 2707-2713.
- ²⁶ Kelloff GJ, Sigman CC. New science-based endpoints to accelerate oncology drug development. *Eur J Can*. 2005; 41: 491–501.
- ²⁷ Lesko LJ, Woodcock J. Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3(9): 763–9.
- ²⁸ Salgaller ML. Technology evaluation: bevacizumab, Genentech/Roche. *Curr Opin Mol Ther*. 2003; 5(6): 657–67.
- ²⁹ Gatto B. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents*. 2004;4(5):411–4.
- ³⁰ Smith RE, Renaud RC, Hoffman E. Colorectal cancer market. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3(6), 471–2.
- ³¹ Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative Consensus Report: Advancing the Use of Biomarkers in Cancer Drug Development. *Clin Cancer Res* 2010;16:3299-318.
- ³² U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, and Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: pharmacogenomic data submissions. March 2005 [cited January 2, 2012]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126957.pdf>.
- ³³ Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.
- ³⁴ Park JW, Kerbel RS, Kelloff GJ, Barrett JC, Chabner BA, Parkinson DR, Peck J, Riddon RW, Sigman CC, Slamon DJ. Rationale for biomarkers and surrogate end points in mechanism-driven oncology drug development. *Clin Cancer Res* 2004;10:3885–96.

-
- ³⁵ Kelloff GJ, Bast RC Jr, Coffey DS, D'Amico AV, Kerbel RS, Park JW, Ruddon RW, Rustin GJ, Schilsky RL, Sigman CC, Woude GF. Biomarkers, surrogate end points, and the acceleration of drug development for cancer prevention and treatment: an update prologue. *Clin Cancer Res*. 2004 Jun 1;10(11):3881-4.
- ³⁶ Goulart BH, Clark JW, Pien HH, Roberts TG, Finkelstein SN, Chabner BA. Trends in the use and role of biomarkers in phase I oncology trials. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15;13(22 Pt 1):6719-26.
- ³⁷ Fasolo A, Sessa C. Translational research in phase I trials. *Clin Transl Oncol*. 2009; 11:580-8.
- ³⁸ Rustin GJ, Bast RC Jr, Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD, Sigman CC, Parkinson DR, Ruddon RW. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(11), 3919–26.
- ³⁹ Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States food and drug administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol*. 2003; 21(7), 1404–11.
- ⁴⁰ Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol*. 2001;19(20), 4054–7.
- ⁴¹ NCT01161316. Safety and Efficacy Study of mFOLFOX-6 Plus Cetuximab for 8 Cycles Followed by mFOLFOX-6 Plus Cetuximab or Single Agent Cetuximab as Maintenance Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer and WT KRAS Tumours (MACRO-2).
- ⁴² Susman E. Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol*. 2004 Nov;5(11):647.
- ⁴³ Rhee J, Oishi K, Garey J, Kim E. Management of rash and other toxicities in patients treated with epidermal growth factor receptor-targeted agents. *Clin Colorectal Cancer*. 2005 Nov;5Suppl 2:S101-6.

⁴⁴ Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouché O, Landi B, Louvet C, André T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):374-9.

⁴⁵ Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jul;26(7):823-33.

⁴⁶ Pinto C, Di Fabio F, Maiello E, Pini S, Latiano T, Aschele C, Garufi C, Bochicchio A, Rosati G, Aprile G, Giaquinta S, Torri V, Bardelli A, Gion M, Martoni A. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study). *Ann Oncol*. 2011 Nov;22(11):2424-30.

⁴⁷ Weiner LM, Beldegrun AS, Crawford J, Tolcher AW, Lockbaum P, Arends RH, Navale L, Amado RG, Schwab G, Figlin RA. Dose and schedule study of panitumumab monotherapy in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res*. 2008 Jan 15;14(2):502-8.

⁴⁸ Sastre J, Grávalos C, Rivera F, Massuti B, Valladares-Ayerbes M, Marcuello E, Manzano JL, Benavides M, Hidalgo M, Díaz-Rubio E, Aranda E. First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. *Oncologist*. 2012;17(3):339-45.

⁴⁹ Wong R, Cunningham D. Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5668-70.

⁵⁰ Meriggi F, Di Biasi B, Abeni C, Zaniboni A. Anti-EGFR therapy in colorectal cancer: how to choose the right patient. *Curr Drug Targets*. 2009 Oct;10(10):1033-40.

-
- ⁵¹ Glassman RH, Ratain MJ. Biomarkers in Early Cancer Drug Development: Limited Utility. *Clin Pharm Therap.* 2009;85(2):134 – 5.
- ⁵² Díaz-Rubio E. What is the optimal treatment algorithm for metastatic CRC? En: 13th World Congress of Gastrointestinal Cancer. ESMO, 2011.
- ⁵³ Ashworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Australian Medical Journal.* 1869;14: 146–7.
- ⁵⁴ Wilson JK. The detection of tumor cells in circulating blood. *Bull Tulane Univ Med Fac.* 1959 Aug;18:171-82.
- ⁵⁵ Graeber F. [The methodology of cytological cancer diagnosis, especially the demonstration of tumor cells in the circulating blood in man]. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1961;45:264-6.
- ⁵⁶ Christoffersen P, Wantzin C. Suitability of the acridine orange method for detecting circulating tumor cells. *Ugeskr Laeger.* 1965 Feb 18;127:255-7.
- ⁵⁷ Kosareva AN, Iakovleva MP. [Detection of tumor cells in the peripheral blood of patients with cancer of the uterine cervix]. *Vopr Onkol.* 1972;18(2):86-7.
- ⁵⁸ Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: Clinical impact and future directions. *Cancer Lett.* 2007;253(2): 180–204.
- ⁵⁹ Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, Reuben JM, Doyle GV, Allard WJ, Terstappen LW, Hayes DF. Circulating Tumor Cells, Disease Progression and Survival in Metastatic Breast Cancer. *New Engl J Med.* 2004;351(8): 781–91.
- ⁶⁰ Cohen SJ, Punt CJA, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, Picus J, Morse M, Mitchell E, Miller MC, Doyle GV, Tissing H, Terstappen L, Meropol NJ. Relationship of Circulating Tumor Cells to Tumor Response, Progression-Free Survival, and Overall Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26: 3213–21.

⁶¹ de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, Doyle GV, Terstappen L, Pienta KJ, Raghavan D. Circulating Tumor Cells Predict Survival Benefit from Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Can Res*. 2008;14:6302–9.

⁶² Miller MC, Doyle GV, Terstappen L. Significance of Circulating Tumor Cells detected by the CellSearch System in Patients with Metastatic Breast Colorectal and Prostate Cancer. *Journal of Oncology*, vol. 2010, Article ID 617421, 8 pages, 2010. doi:10.1155/2010/617421

⁶³ Hodgson DR, Whittaker RD, Herath A, Amakye D, Clack G. Biomarkers in oncology drug development. *Mol Oncol*. 2009;3:24-32.

⁶⁴ Slodkowska EA, Ross JS. MammaPrint 70-gene signature: another milestone in personalized medical care for breast cancer patients. *Expert Rev MolDiagn*. 2009 Jul;9(5):417-22.

⁶⁵ Knauer M, Cardoso F, Wesseling J, Bedard PL, Linn SC, Rutgers EJ, van't Veer LJ. Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. *Br J Cancer*. 2010 Dec 7;103(12):1788-93.

⁶⁶ Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, Watson D, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1677-83.

⁶⁷ Malo TL, Lipkus I, Wilson T, Han HS, Acs G, Vadaparampil ST. Treatment Choices Based on OncotypeDx in the Breast Oncology Care Setting. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:941495. Epub 2012 Aug 13.

⁶⁸ LoRusso PM. Phase 0 clinical trials: an answer to drug development stagnation? *J ClinOncol*.2009; 16: 2586-8.

⁶⁹ Takimoto CH. Phase 0 clinical trials in oncology: a paradigm shift for early drug development? *Cancer ChemotherPharmacol*.2009; 63:703-9.

⁷⁰ Kummar S, Kinders R, Gutierrez ME, Rubinstein L, Parchment RE, Phillips LR, Ji J, Monks A, Low JA, Chen A, Murgo AJ, Collins J, Steinberg SM, Eliopoulos H, Giranda VL, Gordon G, Helman L, Wiltrout R, Tomaszewski JE, Doroshow JH. Phase 0 clinical trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor ABT-888 in patients with advanced malignancies. *J ClinOncol*. 2009 Jun 1;27(16):2705-11.

⁷¹ Adjei AA. What is the right dose? The elusive optimal biologic dose in phase I clinical trials. *J Clin Oncol*.2006; 24:4054-5.

⁷² Lonning E. Strength and weakness of phase I to IV trials, with an emphasis on translational aspects. *Breast Cancer Res*. 2008; 10[Suppl 4]: 1-5.

⁷³ O'Donnell A, Faivre S, Burris HA 3rd, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N, Lane HA, Hazell K, Zoellner U, Kovarik JM, Brock C, Jones S, Raymond E, Judson I. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1588-95.

⁷⁴ Tabernero J, Rojo F, Calvo E, Burris H, Judson I, Hazell K, Martinelli E, Ramon y Cajal S, Jones S, Vidal L, Shand N, Macarulla T, Ramos FJ, Dimitrijevic S, Zoellner U, Tang P, Stumm M, Lane HA, Lebwohl D, Baselga J. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1603-10.

⁷⁵ Goulart BH, Clark JW, Pien HH, Roberts TG, Finkelstein SN, Chabner BA. Trends in the use and role of biomarkers in phase I oncology trials.*Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15;13(22 Pt 1):6719-26

⁷⁶ Goulart BHL, Roberts TG, Clark JW. Utility and costs of surrogate endpoints (SEs) and biomarkers in phase I oncology trials. *J Clin Oncol*. 2004;22Suppl 14:S6012.

-
- ⁷⁷ Roberts TG Jr, Goulart BH, Squitieri L, Stallings SC, Halpern EF, Chabner BA, Gazelle GS, Finkelstein SN, Clark JW. Trends in the risks and benefits to patients with cancer participating in phase I clinical trials. *JAMA*. 2004 Nov 3;292(17):2130-40.
- ⁷⁸ Ratain MJ, Glassman RH. Biomarkers in Phase I Oncology Trials: Signal, Noise, or Expensive Distraction? *Clin Cancer Res*. 2007; 13(22):6545-8.
- ⁷⁹ Banerji U, de Bono J, Judson I, Kaye S. Biomarkers In Early ClinicalTrials: the Committed and the Skeptics. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2512.
- ⁸⁰ Glassman RH, Ratain MJ. Biomarkers in Early Cancer Drug Development: Limited Utility. *Clin Pharm Therap*. 2009;85(2):134 – 5.
- ⁸¹ Marrer E, Dieterle F. Biomarkers in oncology drug development: rescuers or troublemakers? *Expert Opin Drug MetabToxicol*. 2008; 4(11): 1391-402.
- ⁸² Carden CP, Banerji U, Kaye SB, Workman P, de Bono JS. From darkness to light with biomarkers in early clinical trials of cancer drugs.*Clin Pharm Therap*. 2009;85(2): 131-3.
- ⁸³ Dancey JE, Dobbin KK, Groshen S, Jessup JM, Hruszkewycz AH, Koehler M, Parchment R, Ratain MJ, Shankar LK, Stadler WM, True LD, Gravell A, Grever MR; Biomarkers Task Force of the NCI Investigational Drug Steering Committee. Guidelines for the development and incorporation of biomarker studies in early clinical trials of novel agents.*Clin Cancer Res*. 2010 Mar 15;16(6):1745-55.
- ⁸⁴ Lesko LJ, Atkinson AJ. Use of biomarkers and endpoints in drug developent and regulatory decision making: Criteria, validation, strategies. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2001;43:347-66.
- ⁸⁵ Park JW, Kerbel RS, Kelloff GJ, Barrett JC, Chabner BA, Parkinson DR, Peck J, Ruddon RW, Sigman CC, Slamon DJ. Rationale for biomarkers and surrogate end points in mechanism-driven oncology drug development. *Clin Cancer Res*. 2004 Jun 1;10(11):3885-96.

-
- ⁸⁶ Arrazubi V, Pazo R, Isla D, Perez Gracia JL. SEOM clinical guidelines for using molecular markers in clinical practice. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:587-91.
- ⁸⁷ Ratain MJ, Humphrey RW, Gordon GB, Fyfe G, Adamson PC, R. Fleming TR, Stadler WM, Berry DA, Peck CC. Recommended changes to oncology clinical trial design: Revolution or evolution? *Eur J Cancer*. 2008;44:8-11.
- ⁸⁸ Kerr DJ. Phase I clinical trials: Adapting methodology to face new challenges. *Ann Oncol*. 1994;4 (Suppl 5): S67 – S70.
- ⁸⁹ García Sáez JA, Bueno Muiño C, Sampedro Gimeno T, Díaz-Rubio E. Desarrollo de los fármacos basados en dianas terapéuticas: el nuevo ensayo clínico. En: La nueva oncología médica: Aportación al diagnóstico y tratamiento del cáncer. Tomo IV. Del laboratorio a la clínica: una nueva situación. *You & Us* 2006:1-23.
- ⁹⁰ Seymour L. The design of clinical trials for new molecularly targeted compounds: progress and new initiatives. *Curr Pharm Des*. 2002;8: 2279-84.
- ⁹¹ Parulekar WR, Eisenhauer EA. Novel endpoints and design of early clinical trials. *Ann Oncol*. 2002; 13:139-43.
- ⁹² Mandrekar SJ, Grothey A, Goetz MP, Sargent DJ. Clinical trial designs for prospective validation of biomarkers. *Am J Pharmacogenomics*. 2005;5(5):317-25.
- ⁹³ Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: one size does not fit all. *J Biopharm Stat*. 2009;19(3):530-42.
- ⁹⁴ Verweij J. Clinical trials in drug development: a minimalistic approach. *Curr Opin*. 2012;24(3); 332-7.
- ⁹⁵ Passot G, You B, Boschetti G, Fontaine J, Isaac S, Decullier E, Maurice C, Vaudoyer D, Gilly FN, Cotte E, Glehen O. Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A New Prognosis Tool for the Curative Management of Peritoneal Colorectal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar 26.

⁹⁶ Maitland ML, Schilsky RL. Clinical Trials in the era of personalized oncology. *Cancer J Clin.* 2011;61:365–81

⁹⁷ Parulekar WR, Eisenhauer EA. Phase I trial design for solid tumor studies of targeted, non-cytotoxic agents: theory and practice. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(13):990–7.

⁹⁸ Booth CM, Calvert AH, Giaccone G, Lobbezoo MW, Seymour LK, Eisenhauer EA. Endpoints and other considerations in phase I studies of targeted anticancer therapy: recommendations from the task force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies (MDICT). *Eur J Cancer.* 2008 Jan;44(1):19-24.

⁹⁹ LoRusso PM, Anderson AB, Boerner SA, Averbuch SD. Making the investigational oncology pipeline more efficient and effective: Are we headed in the right direction? *Clin Cancer Res.* 2010;16: 5956-62.

¹⁰⁰ LoRusso PM, Schnipper LE, Stewart DJ, Boerner SA, Averbuch SD, Wolf W. Translating clinical trials into meaningful outcomes. *Clin Cancer Res.* 2010;16: 5951-55.

¹⁰¹ Eliopoulos H, Giranda V, Carr R, Tiehen R, Leahy T, Gordon G. Phase 0 Trials: An industry perspective. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(12): 3683-8.

¹⁰² LoRusso PM. Phase 0 clinical trials: an answer to drug development stagnation? *J. Clin. Oncol.* 2009;27:2586–8.

¹⁰³ Johnson JI, Decker S, Zaharevitz D, Rubinstein LV, Venditti JM, Schepartz S, et al. Relationships between drug activity in NCI preclinical in vitro and in vivo models and early clinical trials. *Br. J. Cancer.* 2001;84:1424–31.

¹⁰⁴ Gupta UC, Bhatia S, Garg A, Sharma A, Choudhary V. Phase 0 clinical trials in oncology new drug development. *Perspect Clin. Res.* 2011;2(1):13-22.

¹⁰⁵ Kinders R, Parchment RE, Ji J, Kummar S, Murgo AJ, Gutierrez M, Collins J, Rubinstein L, Pickeral O, Steinberg SM, Yang S, Hollingshead M, Chen A, Helman L, Wiltrott R, Simpson M, Tomaszewski JE, Doroshow JH. Phase 0 clinical trials in cancer

drug development: From FDA guidance to clinical practice. *Mol. Interv.* 2007;7(6): 325-34.

¹⁰⁶ Marchetti S, Schellens JHM. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to Phase 0 Trials. *Br. J. Cancer.* 2007;97(5): 577-81.

¹⁰⁷ Eliopoulos H, Giranda V, Carr R, Tiehen R, Leahy T, Gordon G. Phase 0 Trials: An industry perspective. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(12): 3683-8.

¹⁰⁸ Kummar S, Doroshow JH, Tomaszewski JE, Calvert AH, Lobbezoo M, Giaccone G. Phase 0 clinical trials: Recommendations from the task force on methodology for the development of innovative cancer therapies. *Eur. J. Cancer.* 2009;45: 741-6.

¹⁰⁹ Doroshow JH, Kummar S. Role of phase 0 trials in drug development. *Future Med. Chem.* 2009;1(8): 1375-80.

¹¹⁰ Perloff M, Steele VE. Early-phase development of cancer prevention agents: challenges and opportunities. *Cancer Prev. Res.* 2013;6(5):379-83.

¹¹¹ Sociedad Española de Oncología Médica. Dossier SEOM: Grupos Cooperativos Nacionales de Investigación en Oncología Médica 2012. Madrid: SEOM; 2012.

¹¹² Heller JR. The National Cancer Institute: A Twenty-Year Retrospect. *J Natl Cancer Inst.* 1957;19: 141-190.

¹¹³ U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials [base de datos en línea]. Washington D.C.: U.S. National Institutes of Health; 1993, [Noviembre 2012; Diciembre 2012]. www.clinicaltrials.gov.

¹¹⁴ Blanes Llorens A. Mortalidad en la España del s. XX: Análisis demográfico y territorial [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma, Departamento de Geografía; 2007.

¹¹⁵ Real Decreto 2015/1978, de 15 de julio, por el que se regula la obtención de títulos de especialidades médicas. Boletín Oficial del Estado, nº 206, (29 de agosto de 1978).

¹¹⁶ Real Decreto 127/1984, de 11 de enero, por el que se regula la formación médica especializada y la obtención del título de Médico Especialista. Boletín Oficial del Estado, nº 26, (31 de enero de 1984).

¹¹⁷ Díaz-Rubio E. La oncología en España: antecedentes y hechos. En: Historia de la Oncología Médica en España. Madrid: SEOM, 2010.

¹¹⁸ Ley de Investigación biomédica. Ley 14/2007, de 3 de julio. Boletín Oficial del Estado, nº 159, (4 de julio de 2007).

¹¹⁹ Ley sobre reutilización de la información del sector público. Ley 37/2007, de 16 de noviembre. Boletín Oficial del Estado, nº 216, (17 de noviembre de 2007).

¹²⁰ Orden SCO/709/2002, de 22 de marzo, por la que se convoca la concesión de ayudas para el desarrollo de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa. Boletín Oficial del Estado, nº 80, (3 de abril de 2002).

¹²¹ Tepper JE. Gastrointestinal Cancers and the Cooperative Groups—2011. *Gastrointest Cancer Res.* 2012; 5(Suppl 1):S1–S3.

¹²² Arribas J, Martínez Mogarra A. La investigación traslacional en España y las oportunidades. En: La nueva oncología médica. Vol. IV: Del laboratorio a la clínica: una nueva situación. Madrid: You & Us, 2006.

¹²³ Kelloff GJ, Sigman CC. New science-based endpoints to accelerate oncology drug development. *Eur J Can.* 2005; 41: 491–501.

¹²⁴ Tufts CDSS quantifies savings from boosting new drug R&D efficiency. Tufts CSDD Impact Report 2002, 1–4.

¹²⁵ Martín Jiménez M. Memoria organizativa de la Sección de Oncología Médica (Servicio de Oncología Médica) del Hospital Universitario San Carlos de Madrid. Madrid; [S. n.]; 1995.[Documento no publicado].

-
- ¹²⁶ Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A. Quality of life in breast cancer patients undergoing mild and moderate chemotherapy regimens. EORTC-SGDM Annual Meeting. 1994.
- ¹²⁷ Diaz-Rubio E, Escudero M, Martin-Jimenez M, Vidart JA, Gonzalez-Larriba JL, Herraiz MA, Lopez Vega JM, Bullon F. Treatment of advanced ovarian cancer with cisplatin, adriamycin and cyclophosphamide (PAC). *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1989;10(6):424-32.
- ¹²⁸ Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A, López Vega JM, Sastre J, Almenarez J. Intravenous and oral magnesium supplementations in the prophylaxis of cisplatin-induced hypomagnesemia. Results of a controlled trial. *Am. J. Clin. Oncol.* 1992 Aug;15(4):348-51.
- ¹²⁹ Vega FJ, Iniasta P, Caldés T, Sanchez A, López JA, de Juan C, Diaz-Rubio E, Torres A, Balibrea JL, Benito M. p53 exon 5 mutations as a prognostic indicator of shortened survival in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1997;76(1):44-51.
- ¹³⁰ Gajate P, Sastre J, Bando I, Alonso T, Cillero L, Sanz J, Caldés T, Díaz-Rubio E. Influence of KRAS p.G13D mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Clin Colorectal Cancer.* 2012 Dec;11(4):291-6.
- ¹³¹ de la Hoya M, Pérez-Segura P, Van Orsouw N, Díaz-Rubio E, Caldés T. Spanish family study on hereditary breast and/or ovarian cancer: analysis of the BRCA1 gene. *Int. J. Cancer.* 2001 Jan 1;91(1):137-40.
- ¹³² González Larriba JL. Proyecto Técnico Unidad Asistencial: Servicio de Oncología Médica [del] Hospital Clínico San Carlos. Madrid; [S. n.]; 2010.[Documento no publicado].
- ¹³³ The Role of a Research Coordinator. *Dimens Crit Care Nurs.* 2003 Nov-Dec;22(6):270–1.

-
- ¹³⁴ Rico-Villademoros F, Hernando T, Sanz JL, López-Alonso A, Salamanca O, Camps C, Rosell R. The role of the clinical research coordinator – data manager – in oncology clinical trials. *BMC Medical Research Methodology* 2004, 4:6.
- ¹³⁵ Khan SA, Kukafka R, Payne PR, Bigger JT, Johnson SB. A day in the life of a clinical research coordinator: observations from community practice settings. *Stud Health Technol Inform.* 2007;129(Pt 1):247-51.
- ¹³⁶ Raybuck JA. The clinical nurse specialist as research coordinator in clinical drug trials. *Clin Nurse Spec.* 1997 Jan;11(1):15 – 9.
- ¹³⁷ Mueller MR, Mamo L. The Nurse Clinical Trial Coordinator: Benefits and Drawbacks of the Role. *Res Theory Nurs Pract.* 2002;16(1): 33 – 42.
- ¹³⁸ Díaz-Rubio E. Instituto de Oncología del HCSC: un proyecto centrado en el paciente y la calidad. Madrid; [S. n.]; 2011. [Documento no publicado].
- ¹³⁹ Orden por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Orden SAS/3470/2009, de 16 de Diciembre. *Boletín Oficial del Estado*, nº 310, (25 de diciembre de 2009).
- ¹⁴⁰ Real Decreto por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Real Decreto 577/2013, de 26 de Julio. *Boletín Oficial del Estado*, nº 179, (27 de julio de 2013).
- ¹⁴¹ De Solla Price DJ. *Little Science, Big Science*. New York: Columbia University Press, 1963.
- ¹⁴² Caballero C, Jantus-Lewintre E, Carrato A, García-Foncillas J, Gascón P, Blasco A, Moreno-Nogueira JA, Guillem V, López R, Codes M, Antón A, Díaz-Rubio E, Camps C. Oncological translational research in the Spanish national health system: the INTRO study. *Clin Transl Oncol.* 2013 Dec 5.